

Université de Montréal

Synthèse de motifs biarylés :
Fonctionnalisation directe catalysée par des métaux
de transition d'espèces aromatiques non activées

par
Frédéric Vallée

Département de chimie, Université de Montréal, Faculté des arts et sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maître ès sciences
en chimie

Mars 2010

© Frédéric Vallée, 2010

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :
Synthèse de motifs biarylés :
Fonctionnalisation directe catalysée par des métaux
de transition d'espèces aromatiques non activées

Présenté par :
Frédéric Vallée

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Andreea R. Schmitzer, président-rapporteur
André B. Charette, directeur de recherche
Yvan Guindon, membre du jury

Résumé

Dans ce mémoire sont décrites deux méthodologies impliquant la synthèse de biaryles *via* l'arylation directe d'espèces aromatiques non activées, catalysée par différents éléments de transition. La première partie présente les résultats obtenus dans le cadre du développement d'une méthode simple d'arylation directe du benzène catalysée au palladium. Cette méthodologie a l'avantage de procéder sans l'ajout de ligand phosphine généralement utilisé dans les systèmes catalytiques avec le palladium et par conséquent cette réaction peut évoluer à l'air libre sans nul besoin d'une atmosphère inerte. Il est proposé que le mécanisme de formation de ces motifs biarylés pourrait passer par la mise en place d'un palladium d'espèce cationique. Ces composés pourraient éventuellement s'avérer intéressants dans la synthèse de produits pharmaceutiques comportant un motif biphényle de ce type.

La deuxième partie est consacrée à une méthodologie très attrayante utilisée pour la synthèse des biphényles impliquant le fer comme catalyseur. Plusieurs catalyseurs à base de rhodium, palladium et ruthénium ont démontré leur grande efficacité dans les processus de couplage direct (insertion C-H). Cette méthodologie consiste en la première méthode efficace d'utilisation d'un catalyseur de fer dans les couplages directs sp^2 - sp^2 avec les iodures d'aryles et iodures d'hétéroaryles. Les avantages du fer, impliquent sans contredit, des coûts moindres et des impacts environnementaux bénins. Les conditions réactionnelles sont douces, la réaction peut tolérer la présence de plusieurs groupements fonctionnels et cette dernière peut même se produire à température ambiante. La transformation s'effectue généralement avec de très bons rendements et des études mécanistiques ont démontré que le processus réactionnel était radicalaire.

Mots-clés :

- Insertion C-H	- Activation C-H
- Catalyseur de fer	- Catalyseur de palladium
- Synthèse de biphényles	- Mécanisme radicalaire

Abstract

This thesis describes the development of two methodologies involved in the biaryls synthesis. The first part is directed towards the use of a directing group or stabilizing group for the palladium catalyzed direct arylation. In all the examples found in the literature, the moiety bearing the directing group has the proton subject to abstraction in the *ortho*-position leaving the halide to the other coupling partner. We thought that by designing a compound having both a directing group and a halide, at the ortho position, the direct arylation of unactivated molecule species would be possible. This reaction is performed under air and without the use of any phosphine ligand providing a low cost and practical access to the pharmaceutically useful biaryl moieties containing a versatile ester functionality for further transformations.

Owing to the ubiquity of C-H bonds in organic compounds, the possibility of directly introducing a new C-C bond (or other functionalities) via a direct C-H bond transformation is a highly attractive strategy in synthesis. Several rhodium, palladium, and ruthenium catalysts have proven to be highly effective in such direct coupling processes. Herein the first general and efficient iron-catalyzed direct arylation of iodo-aryls and iodo-heteroaryl derivatives using a cost effective and environmentally benign catalyst is described. The reaction is performed under neat conditions and can even proceed at room temperature providing 22 examples of biaryls and heteroaryls construction with moderate to excellent yield. Mechanistic studies showed that the transformation was going through an aryl radical transfer pathway.

Keywords :

- Direct arylation	- Iron catalysis
-C-H bond functionalization	- Radical transfer
-Biaryls synthesis	- Palladium catalysis

Table des matières

Liste des figures	vii
Liste des schémas	viii
Liste des abréviations	xi
Remerciements	xxi
Chapitre 1: L'arylation directe catalytique	1
1.1 Introduction	1
1.2 Arylation directe des liens C-H aromatiques; aspects généraux	6
1.2.1 Les conditions réactionnelles	6
1.2.2 La régiosélectivité	7
1.2.3 Mécanisme	10
1.3 Arylation des hydrocarbures aromatiques fonctionnalisés via l'utilisation d'un groupe directeur	12
1.3.1 Phénols	13
1.3.2 Pyridines et Quinolines	15
1.3.3 Les imidazolines et les oxazolines	17
1.4 Arylation directe des hydrocarbures aromatiques en absence de groupe directeur	21
1.4.1 Précurseurs	21
1.4.2 Arylation directe du benzène catalysée par différents catalyseurs dérivés de métaux de transitions	26
1.4.3 Arylation directe catalysée par le Nickel	33
1.5 Conclusion	38
Chapitre 2: Arylation directe simple du benzène et de dérivés aromatiques catalysée par le palladium	39
2.1 Introduction	39
2.2 Les précédents de la littérature	41
2.4 Optimisation des conditions réactionnelles	42

2.4.1 Mécanisme	48
2.5 Conclusion	51
Chapitre 3: Arylation directe, catalysée par le fer: Potentiel synthétique et mécanisme.....	52
3.1 La chimie du fer	52
3.1.1 Introduction	52
3.1.2 Les propriétés générales du fer	52
3.1.3 Réactions de couplage catalysées par le fer	53
3.2 Couplage direct assisté ou catalysé par le fer.....	56
3.2.1 Couplage direct du benzène et d'arènes non activées assisté par le fer	56
3.2.1 Couplage direct dirigé de Nakamura, catalysé par le fer	58
3.3 Historique du couplage direct dans le groupe Charette	59
3.4 Résultats	63
3.4.1 Optimisation.....	63
3.4.2 Étendue.....	73
3.4.3 Mécanisme	78
Chapitre 4: Alkylation direct du benzène avec des iodoalkyles catalysé par le fer et le nickel (arylation directe sp^2 - sp^3).....	84
4.1 Introduction	84
4.1.2 Alkylation directe dirigée de composés aromatiques catalysée par le ruthénium.....	85
4.2 Résultats	86
4.2.1 Alkylation directe non dirigée du benzène avec des iodoalkyles catalysée par le fer (arylation directe Csp^2 - Csp^3).....	87
4.2.2 Alkylation directe non dirigée du benzène avec des iodoalkyles catalysée par le nickel (arylation directe Csp^2 - Csp^3).....	88
Chapitre 5: Conclusion et perspectives	90
Chapitre 6: Partie expérimentale	93
6.1 General information	93
6.2 Experimental Procedures and Characterization Data.....	94
6.2.1 General procedure for the synthesis of biaryl product (4).	94

6.2.2 General procedure for the synthesis of biaryl product (7-32).....	95
6.2.3 Kinetic Isotope Experiments.....	106
6.2.4 Radical Experiments	106
6.2.5 Investigation on role of the iron.....	107

Liste des tableaux

Tableau 1. Arylation directe, non dirigée, du benzène.	32
Tableau 2. Utilisation de différents métaux de transition pour catalyser l'arylation du 2-bromobenzoate d'éthyle.	42
Tableau 3. Criblage de différents ligands monodentates et bidentates pour catalyser l'arylation du 2-bromobenzoate d'éthyle.....	43
Tableau 4. Optimisation de la base.....	44
Tableau 5. Optimisation de la source d'argent.	45
Tableau 6. Optimisation de la quantité du sel d'argent.	46
Tableau 7. Optimisation de la température.....	47
Tableau 8. Comparaison de la réactivité catalytique du nickel par rapport à celle du fer.....	63
Tableau 9. Optimisation de l'halogénure d'aryle.....	64
Tableau 10. Optimisation de la source métallique de fer.	65
Tableau 11. Optimisation du ligand.	66
Tableau 12 Optimisation du temps de préformation du ligand.....	67
Tableau 13. Optimisation de la base.....	69
Tableau 14. Effet de la quantité de <i>tert</i> -butoxide de potassium sur les rendements....	70
Tableau 15. Effet de la concentration sur les rendements.....	70
Tableau 16. Effet de la quantité du catalyseur sur les rendements.....	71
Tableau 17. Effet de la variation de la température sur les rendements.	72
Tableau 18. Arylation directe du benzène avec différents iodures d'aryles catalysée par le fer	74
Tableau 19. Arylation directe de dérivés aromatiques avec différents iodures d'aryles riches en électrons catalysée par le fer.	77
Tableau 20. Arylation directe en présence de catalyseurs de fer et de cuivre.....	79
Tableau 21. Arylation directe en présence de catalyseurs de fer et de AIBN.....	81
Tableau 22. Résultats choisis de l'alkylation directe du benzène catalysé par le fer...	87

Liste des figures

Figure 1. Importantes molécules arborant le motif biarylé.	2
Figure 2. Groupements directeurs généralement employés.	12
Figure 3. Rayons X du catalyseur de rhodium.	32
Figure 4. Isomérisation de position sur le cycle naphthalène.	37
Figure 5. Variation du rendement en fonction du temps réactionnel (rendements GC/MS).	73

Liste des schémas

Schéma 1. Couplage croisé traditionnel.....	3
Schéma 2. Couplage croisé oxydatif.....	4
Schéma 3. Arylation directe.....	5
Schéma 4. Arylations directes intra et intermoléculaires.....	8
Schéma 5. Insertion C-H d'un complexe de nickel.....	9
Schéma 6. Différents types de mécanismes pour la réaction d'arylation directe.....	11
Schéma 7. L'utilisation d'un phénol comme groupement directeur.....	13
Schéma 8. Cycle catalytique proposé par l'auteur.....	14
Schéma 9. Étendue de la réaction.....	16
Schéma 10. Mécanisme comportant un palladium (IV) comme intermédiaire.....	17
Schéma 11. Arylation directe utilisant une imidazoline comme groupement directeur.	17
Schéma 12. Arylation directe en utilisant une oxazoline comme groupement directeur.	18
Schéma 13. Étude des effets stériques du groupement directeur dans l'arylation directe.....	19
Schéma 14. Cycles catalytiques proposés pour l'arylation directe dirigée par l'oxazoline ou l'imidazoline.....	20
Schéma 15. Arylation directe de l'azulène catalysée par le palladium.....	21
Schéma 16. Synthèse directe du 1,2,3,4,5-pentaphényl-1,3-cyclopentadiène.....	23
Schéma 17. Arylation directe du pentafluorobenzène en variant le substituent donneur et attracteur d'électron.....	24
Schéma 18. Arylation directe de dérivés fluoroarènes.....	24
Schéma 19. Mécanismes proposés pour l'arylation directe du pentafluorobenzène..	25
Schéma 20. Arylation directe du benzène catalysée par un complexe d'iridium.....	26
Schéma 21. Arylation directe du benzène catalysée par le palladium.....	27

Schéma 22. Arylation directe du benzène assistée par l'acide pivalique et catalysée par le palladium.	29
Schéma 23. Compétition d'arylation directe du benzène et de l'anisole, versus le benzène et le fluorobenzène, dans un système assisté par l'acide pivalique et catalysée par le palladium.	30
Schéma 24. Synthèse d'un catalyseur de rhodium bimétallique.	31
Schéma 25. Réaction impliquant l'arylation directe de motifs déficients en électrons.	33
Schéma 26. Mécanisme proposé pour l'arylation directe d'espèces déficientes en électrons catalysée par le nickel.	34
Schéma 27. Attaque d'un réactif organométallique en position-2 d'une pyridine suivie d'une oxydation régénérant l'aromaticité.	35
Schéma 28. Arylation directe de composés hétéroaromatiques catalysée par le nickel.	35
Schéma 29. Mécanisme plausible de l'arylation directe de la pyridine catalysée par nickel.	36
Schéma 30. Arylation directe du benzène, utilisant différents halogénures d'aryles. .	37
Schéma 31. Tentatives de C-H arylation directe d'un dérivé cyclopropanique.	39
Schéma 32. Étude du composé modèle et mise en place d'un système à optimiser.	40
Schéma 33. Importance du groupement directeur ou activant dans cette transformation.	40
Schéma 34. Comparaison entre les réactions de la littérature et notre réaction.	41
Schéma 35. Conditions réactionnelles optimales de cette étude.	48
Schéma 36. Mécanisme proposé dans cette transformation catalytique.	50
Schéma 37. Formation de liens carbone-carbone par couplage croisé catalysé par le fer.	53
Schéma 38. Cycle catalytique proposé par Kochi.	54
Schéma 39. Mécanisme de la formation d'espèces fer-magnésium et leurs rôles dans la formation catalytique de réactifs de Grignard.	55

Schéma 40. Exemples de méthodologies de couplages croisés catalysées par le fer développées par Fürstner.	55
Schéma 41. Scénario possible pour le couplage croisé d'halogénures d'aryles avec des Grignard d'alkyles tel que proposé par Fürstner.	56
Schéma 42. Étendue de la réaction pour le couplage direct du benzène.	57
Schéma 43. Étendue de la réaction pour le couplage direct de dérivés du benzène. ...	58
Schéma 44. Réactions d'arylations directes dirigées catalysées au fer de Nakamura.	59
Schéma 45. Travaux concernant l'arylation directe dans le groupe Charette.	60
Schéma 46. Couplage croisé de Suzuki développé par Fu.	61
Schéma 47. Arylation directe dirigée catalysée par le nickel.	61
Schéma 48. Arylation directe non dirigée catalysée par le nickel.	62
Schéma 49. Effet cinétique isotopique.	80
Schéma 50. Effet des inhibiteurs de radicaux sur les rendements.	80
Schéma 51. Cycle catalytique proposé.	82
Schéma 52. Alkylation directe de dérivés de la pyridine catalysée par le ruthénium.	86
Schéma 53. Alkylation directe du benzène avec l'iodure de néopentyle catalysée par le nickel.	88
Schéma 54. Conditions réactionnelles optimales de l'arylation directe du benzène catalysée par le palladium.	90
Schéma 55. Schéma réactionnel général de la réaction d'arylation directe catalysée par le fer.	91
Schéma 56. Réaction prometteuse de l'alkylation directe du benzène avec l'iodure de néopentyle catalysée par le nickel.	91
Schéma 57. Éventuelles possibilités d'arylations directes énantiosélectives (éq. 1) et addition énantiosélective de type Kharash catalysées par le fer (éq. 2).	92

Liste des abréviations

Ac	acétyle
acac	acétylacétonate
AIBN	azobis- <i>i</i> -butyronitrile
APCI	atmospheric pressure chemical ionization
aq.	aqueuse ou aqueux
Ar	aryle
Atm	atmosphère
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle
BiPy	2,2'-bipyridine
Bn	benzyle
Boc	carbonate de <i>tert</i> -butyle
BOX	bisoxazoline

br	large
Bu	butyle
°C	degré Celsius
calcd	calculated
cat.	catalytique ou catalyseur
ccm	chromatographie sur couche mince
Cbz	benzyloxycarbonyl
CMD	concerted metalation deprotonation
COD	1,5-cyclooctadiène
Cp*	pentaméthylcyclopentadiényle
Cy	cyclohexyle
δ	déplacement chimique
d	doublet
<i>d</i>	deutééré

dd	doublet de doublet
ddd	doublet de doublet de doublet
dddd	doublet de doublet de doublet de doublet
ddt	doublet de doublet de triplet
DMEDA	<i>N,N'</i> -Diméthyléthylènediamine
DMA	diméthylacétamide
DMAP	diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMP	diméthylpériodinane
DMSO	diméthylsulfoxyde
DPPE	diphénylphosphinoéthane
DPPF	diphénylphosphinoferrocène
dq	doublet de quadruplet
dqd	doublet de quadruplet de doublet

<i>dr</i>	diastereomeric ratio
dt	douplet de triplet
DTBMP	di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylpyridine
E ⁺	électrophile
<i>ed</i>	excès diastéréoisomère
<i>ee</i>	excès énantiomère
EI	electronic impact
éq.	équation
equiv	equivalent
équiv	équivalent
ES	« Electrospray »
Et	éthyle
Fu	furyle
g	gramme

GP	groupe protecteur
h	heure
HAP	hydrocarbure aromatique polycyclique
hept	heptuplet
hex	hexyle
HRMS	spectre de masse à haute résolution
Hz	hertz
<i>i</i>	<i>iso</i>
IR	infrarouge
<i>J</i>	constante de couplage
kcal	kilo calorie
L	ligand ou litre
L*	ligand chiral
LAH	hydrure de lithium et d'aluminium

LC-MS	chromatographie liquide – spectroscopie de masse
LRMS	spectre de masse à basse résolution
m	multiplet
<i>m</i>	<i>méta</i>
[M]	molaire
Me	méthyle
mg	milligramme
M	métal
MHz	mégahertz
mL	millilitre
min	minute
mmol	millimoles
μL	microlitre
Napht	naphtyle

NMP	<i>N</i> -methyl-2-pyrrolidone
NMR	nuclear magnetic resonance
Nuc	nucléophile
<i>o</i> -	<i>ortho</i>
<i>p</i> -	<i>para</i>
Ph	phényle
Piv	pivaloyle
ppm	partie par million
Pr	propyle
psi	pounds / square inch
Py	pyridyle
PyBOX	pyridine bisoxazoline
q	quadruplet
<i>rd</i>	rapport diastéréoisomère

R_f	mobilité relative sur CCM
RMN	résonance magnétique nucléaire
r.t.	température de la pièce
s	singulet
S_N2	substitution nucléophile de type 2
T	température
t	triplet
<i>t</i>	<i>tert</i>
t.a.	température ambiante
TEMPO	2,2,6,6-tetraméthylpiperidine-1-oxyl
Tf	triflyle
THF	tétrahydrofurane
TIPS	triisopropylsilyle
T.M.	tamis moléculaire

TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyléthylènediamine
TMS	triméthylsilyle

*À ma mère Marielle et ma copine Karine qui
m'ont supporté à tous les niveaux...*

Remerciements

Je veux d'abord remercier sincèrement mon directeur de recherche, le professeur André B. Charette. En m'intégrant à son groupe de recherche, je ne savais pas dans quoi je m'embarquais ni après quoi je courrais lorsque j'ai débuté dans le laboratoire. Il a su me donner un environnement de recherche académique des plus motivants et une liberté d'action sans pareil me permettant ainsi d'atteindre et même de dépasser les objectifs que je m'étais fixés. Il m'a également transmis une éthique de travail très importante sans laquelle il m'aurait été impossible de réussir. Les deux projets de recherche lesquels il m'a donné la liberté d'approfondir ont été des plus enrichissants et complémentaires à la fois d'un point de vue pratique et académique. Ces projets, de par leur ressemblance, m'ont également permis de me spécialiser dans un domaine précis de la chimie organique consolidant ainsi mes connaissances de façon efficace.

J'aimerais ensuite remercier tous les membres du groupe, passés et présents. Cependant, j'aimerais remercier particulièrement James Mousseau (qui est à l'origine du premier projet), Stefan Breitenlechner, Louis-Philippe Beaulieu, Guillaume Pelletier, Alexandre Lemire, Vincent Lindsay, Olga Lifchits, David Marcoux, Lucie Zimmer, Gérald Lemonnier, James Bull, Marie-Noël Roy, Sébastien Goudreau, Angélique Fortier et Daniela Sustac-Roman qui ont su, à leur manière, apporter des réponses à mes questions et/ou des rires aux éclats... J'aimerais surtout remercier ces personnes pour les longues et intéressantes discussions de chimie permettant d'échanger sur nos projets respectifs (plus souvent qu'autrement sur mes projets) et ainsi ouvrir des fenêtres d'apprentissages de valeur inestimable. J'aimerais aussi remercier "le monde" du sixième étage pour leur enthousiasme et leur motivation, il m'ont tout simplement rendu meilleur...

Un merci tout spécial à Barbara pour l'aide qu'elle a su me donner, afin d'éviter les "pièges administratifs" académique et plus particulièrement pour nous avoir permis de soumettre des articles rapidement à plus d'une reprise. De plus, merci Barbara de m'avoir

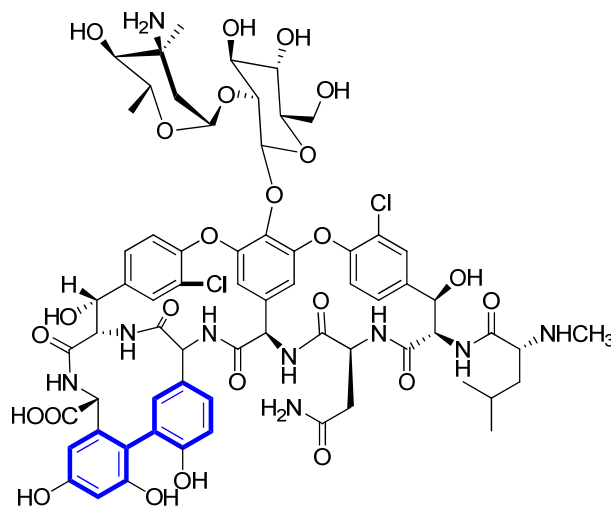
accepté comme je suis (un peu extravagant), ce qui, je crois, nous a permis de développer une certaine complicité.

Je tiens finalement à exprimer ma gratitude à ma mère, Marielle ainsi qu'à ma conjointe, Karine qui m'ont permis d'atteindre mon rêve.

Chapitre 1: L'arylation directe catalytique

1.1 Introduction

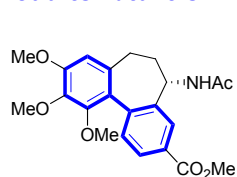
De prime abord, le motif structural biphényle est une structure moléculaire retrouvée dans plusieurs composés pharmaceutiques et naturels biologiquement actifs. L'antibiotique vancomycine,¹ plusieurs inhibiteurs de l'enzyme réductase HMG-CoA ou l'hydroxy-méthyl-glutaryl-coenzyme A réductase (Crestor), certains anticonvulsifs utilisés notamment pour traiter les troubles bipolaires et les convulsions (Lamictal) et l'inhibiteur du récepteur de l'angiotensine II utilisé afin de traiter l'hypertension et l'insuffisance cardiaque (Diovan) en sont quelques exemples. Tous démontrent une puissante activité physiologique et contiennent cette même structure moléculaire biaryle. Cette combinaison de deux phényles est aussi retrouvée dans plusieurs hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et comme ligand utilisé dans les réactions catalytiques asymétriques aussi bien que dans les transformations catalytiques traditionnelles (Figure 1).



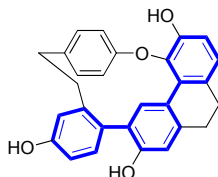
Vancomycine (Antibiotique)

¹Pour des exemples voir: (a) Evans, D. A.; Dinsmore, C. J.; Watson, P. S.; Wood, M. R.; Richardson, T. I.; Trotter, B.W.; Katz, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2704; (b) Nicolaou, K. C.; Natarajan, S.; Li, H.; Jain, N. F.; Hughes, R.; Solomon, M. E.; Ramanjulu, J. M.; Boddy, C. N. C.; Takayanagi, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2708.

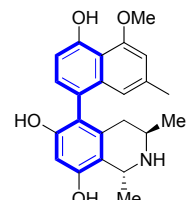
Produits naturels



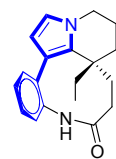
allocolchicine



caviularin

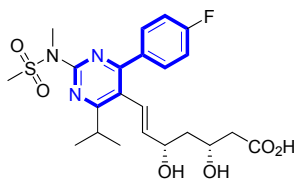


korupensamine A

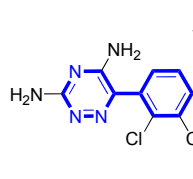


rhazinilam

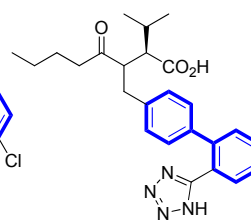
Produits pharmaceutiques



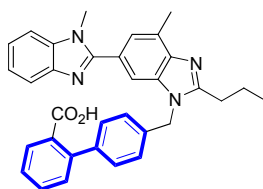
Crestor (AstraZeneca)



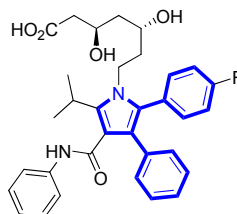
Lamictal (GlaxoSmithKline)



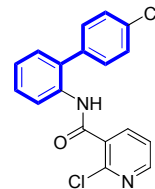
Diovan (Novartis)



Micardis (Telmisartan, Boehringer)

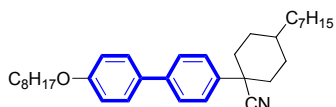


Lipitor (Atorvastatin, Pfizer)



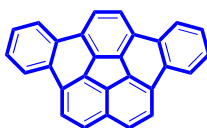
Boscalid (BASF)

Cristaux liquides

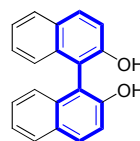


NCB 807 (Merck)

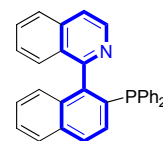
HPA



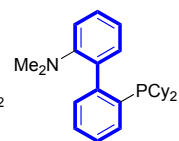
Ligands



Binol



Quinap



DavePHOS

Figure 1. Importantes molécules arborant le motif biarylé.

On retrouve aussi ces motifs dans d'autres domaines d'intérêt tels que la science des matériaux et la chimie supramoléculaire.² Comme résultat, depuis plus de cent ans,³ les chimistes organiciens ne cessent de développer de nouvelles méthodes plus efficaces les unes que les autres pour permettre la formation de liens carbone-carbone aromatiques. Dès lors, il existe toute une variété de routes pour la formation de lien aryl-aryl, la plus commune utilisant des éléments de transitions.⁴ Dans la littérature, les premières publications rapportent l'utilisation stoechiométrique de métaux de transition, les plus récentes, quant à elles, décrivent des méthodes catalytiques. De hauts rendements, d'excellentes régiosélectivités, une grande tolérance en différents groupements fonctionnels et finalement, des conditions réactionnelles plutôt douces caractérisent ces nouvelles méthodologies. Typiquement, ces réactions impliquent le couplage d'un halogénure d'aryle avec un autre partenaire pré-activé. Ce dernier est plus souvent qu'autrement un réactif organométallique (Schéma 1). On trouve également des réactions d'homocouplage de deux halogénures d'aryles et/ou de deux réactifs organométalliques.

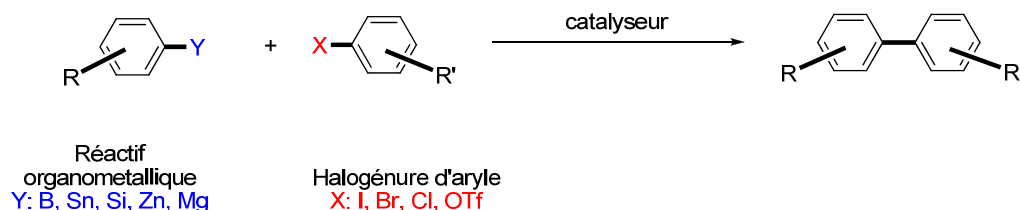


Schéma 1. Couplage croisé traditionnel.

Plusieurs améliorations ont rendu le processus de construction des liens aryl-aryl intéressant et industriellement viable. Toutefois, le besoin de routes de synthèse plus efficaces existe toujours afin de créer une quantité de déchets réduite, de diminuer le nombre d'étapes et finalement, de favoriser l'efficacité de la synthèse. Plus

² Pour une vue d'ensemble: Lehn, J.-M. *Science* **2002**, 295, 2400.

³ Ullmann, F.; Bielecki, J. *Chem. Ber.* **1901**, 34, 2174.

particulièrement, l'obligation d'utiliser deux partenaires de couplage pré-activés produit beaucoup de déchets puisque dans un premier temps, il faut réaliser l'installation puis disposer de l'activant présent en quantités stoechiométriques. De plus, la préparation de substrats phényles pré-activés requiert souvent plus d'une étape, lequel résulte en un processus fastidieux et économiquement peu viable.

Une alternative intéressante à cette approche est, par analogie avec les liens carbone-métal et carbone-halogène, de considérer le lien C-H du phényle comme étant un groupement fonctionnel. L'approche la plus minimaliste consisterait au couplage de deux liens C-H phényles afin d'obtenir le produit biarylé et générer par le fait même une molécule d'hydrogène (Schéma 2). Cependant, ce processus demeure peu favorable d'un point de vue thermodynamique due à la force des liens C-H phényles (en effet, l'homocouplage du benzène produisant de l'hydrogène moléculaire et du biphenyle est thermodynamiquement défavorisé par 3,30 kcal/mol)⁵ et peu attrayant du côté de la régiosélectivité. En effet, si plusieurs liens C-H sont disponibles sur les deux partenaires de couplage et équivalents en terme d'énergie, alors il résultera un mélange de régioisomères impressionnant et peu utile.

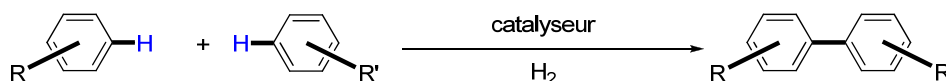


Schéma 2. Couplage croisé oxydatif.

Une alternative intéressante afin de contourner l'aspect thermodynamique, l'aspect régiosélectif et le besoin d'avoir un réactif organométallique stoechiométrique (partenaire de couplage pré-activé (B, Sn, Zn etc.)), serait d'utiliser un substrat phényle pré-activé

⁴ (a) Stanforth, S. P. *Tetrahedron* **1998**, 54, 263. (b) Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1359. (c) Anastasia, L.; Negishi, E. In *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Negishi, E., Ed.; Wiley: New York, 2002; pp 311-334.

⁵ Dasgupta, R.; Maiti, B. R. *Ind. Eng. Chem. Process Des. Dev.* **1986**, 25, 381.

(disposant d'un halogène) comme l'un des deux partenaires de couplage et l'autre comme un simple substrat aryle non activé (Schéma 3). Les avantages reliés à cette stratégie en vue de la formation des liens aryl-aryl en ont fait un sujet de recherche populaire depuis les vingt dernières années. Cependant, à cette méthode, est jumelé un problème qui est toujours en vigueur aujourd'hui c'est-à-dire la régiosélectivité de la réaction, venant plus particulièrement du partenaire ne disposant pas de groupements pré-activés.



Schéma 3. Arylation directe.

1.2 Arylation directe des liens C-H aromatiques; aspects généraux

1.2.1 Les conditions réactionnelles

Bien qu'une variété imposante d'éléments de transition ait été utilisée pour la formation de lien C-C dans des systèmes aromatiques, les métaux de la deuxième rangée du tableau périodique ayant des degrés d'oxydation bas (Rh, Ru, Pd) ont émergé comme catalyseurs de choix dans les réactions d'arylation directe. Dans certains cas, l'étonnante réactivité des complexes formés *in situ* dans la réaction ont permis de minimiser la teneur en catalyseur (jusqu'à ~0,1 mol%) rendant cette chimie industriellement très intéressante.

Les ligands habituellement utilisés dans les arylations directes dépendent souvent de la nature de l'halogénure d'aryle utilisé dans la réaction. Par exemple pour les iodures d'aryles, plus réactif à cause de la faiblesse du lien C-I (polarisation), les phosphines monodentates moyennement riches en électrons telles que la triphénylphosphine sont habituellement utilisées. Ces mêmes phosphines ont aussi été utilisées avec succès avec des bromures d'aryles. Dans bien des cas, en utilisant le palladium comme catalyseur, les rendements sont de loin supérieurs lorsqu'une phosphine stériquement plus encombrée et riche en électrons, telle qu'une phosphine trialkylée est utilisée (PR₃).⁶ Similairement aux réactions de couplage croisé,⁷ la faible réactivité lors de l'arylation directe impliquant des chlorures d'aryles, en ce qui attrait à l'addition oxydante, nécessite souvent l'emploi de ligands riches en électrons et encombrés stériquement comme les PR₃. Dans le même ordre d'idée, notre groupe a récemment rapporté l'utilisation des chlorures d'aryles dans une

⁶ (a) Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2413. (b) Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 3415. (c) Wolfe, J. P.; Singer, R. A.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550.

⁷ Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176.

réaction d'arylation directe de la position benzylique d'un ylure de pyridinium utilisant le DavePHOS comme ligand.⁸

La présence de bases de différentes forces est généralement requise lors de ces réactions de couplage direct,⁹ cependant, dans la plupart des cas leur rôle exact demeure incertain. Plusieurs résultats récents laissent penser que, dans certains systèmes catalytiques impliquant le palladium, la base serait intimement impliquée dans la formation de l'espèce palladium(II) biarylé.¹⁰ Typiquement des bases inorganiques telles que K₂CO₃, Cs₂CO₃, KOAc, KO-*t*Bu, et CsOPiv sont utilisées. Plus particulièrement, les sels de césium se sont montrées efficaces dans plusieurs systèmes grâce à leur grande solubilité dans les solvants organiques.

Les solvants polaires à haut point d'ébullition (DMF, DMA, CH₃CN et DMSO), sont habituellement utilisés, mais les solvants non polaires comme le toluène et le xylène ont également été utilisés avec succès. De plus, les températures supérieures à 100 °C sont souvent rencontrées lors de ces réactions de couplage direct et dans plusieurs cas, le mélange réactionnel doit être chauffé pendant plusieurs heures voir même plusieurs jours.

1.2.2 La régiosélectivité

En ce qui a trait à la régiosélectivité des réactions d'insertion C-H deux aspects importants peuvent être soulignés. Premièrement la présence de plusieurs liens C-H sur les aromatiques entraîne des problèmes de régiosélectivité. Deuxièmement, les réactions de couplage direct peuvent avoir lieu de façons intermoléculaire et intramoléculaire. L'approche intramoléculaire a l'avantage de limiter le degré de liberté du système et permet ainsi de contrôler la régiosélectivité d'une réaction donnée (Schéma 4, éq. 1). Les réactions

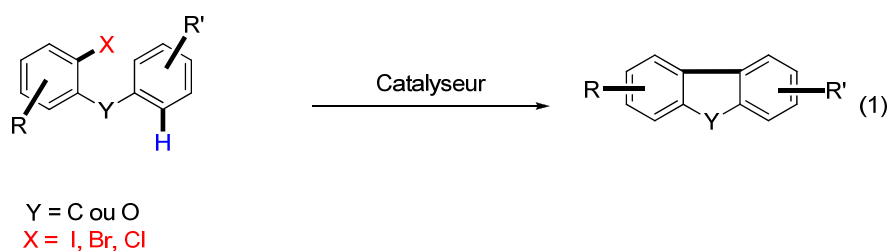
⁸ Mousseau, J. J.; Larivée, A.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1641.

⁹ Pour les réactions d'arylations directes sans la présence de base, voir: Bellina, F.; Cauteuruccio, S.; Rossi, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1379.

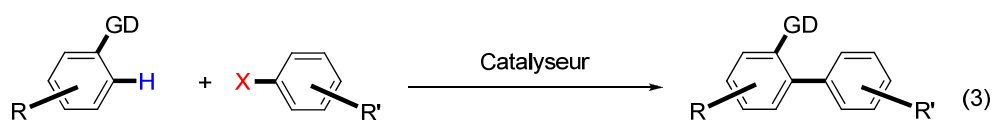
¹⁰ (a) Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *Chem. Commun.* **2006**, 1253. (b) Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Jean, A.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 581. (c) García-Cuadrado, D.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1066.

intermoléculaires, quant à elles, représentent un défi formidable d'un point de vue cinétique (les réactions intramoléculaires sont plus rapides) et d'un point de vue de régiosélectivités puisque il parfois impossible de discriminer un proton par rapport à un autre (même pK_a , même encombrement stérique etc.).

Arylations directes intramoléculaires



Arylations directes intermoléculaires



GD = Groupe directeur

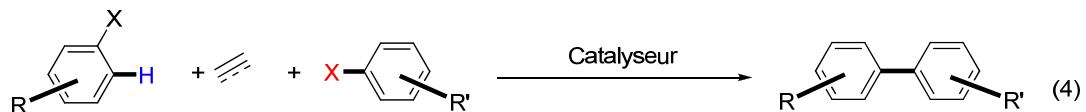


Schéma 4. Arylations directes intra et intermoléculaires.

Les deux facteurs principaux pouvant influencer la régiosélectivité de l'arylation directe intermoléculaire sont la répartition de la densité électronique de la molécule aromatique qui sera fonctionnalisée (éq. 2 la réaction se produit en *ortho* ou *para* du groupement électron donneur *via* un processus de substitution électrophile aromatique) et de façon plus commune par l'usage d'un groupement directeur. Généralement, les groupements directeurs utilisés sont surtout des groupements fonctionnels complexants comportant des atomes d'azote ou d'oxygène afin de pouvoir diriger l'arylation par une coordination au métal de transition (éq. 3). Il est aussi possible de trouver dans la littérature des exemples d'alcènes et d'alcyne externes qui, dans un processus de cascade, peuvent aussi être utilisées comme groupements directeurs (éq. 4).

L'utilisation d'un groupement directeur afin de contrôler la régiosélectivité d'insertion C-H par un métal de transition a été rapportée pour la toute première fois il y a 40 ans par Kleinman et Dubeck (Schéma 5).¹¹ Dans cet exemple, l'azote coordonne le catalyseur de nickel puis par proximité stérique, insert dans le lien C-H en ortho.

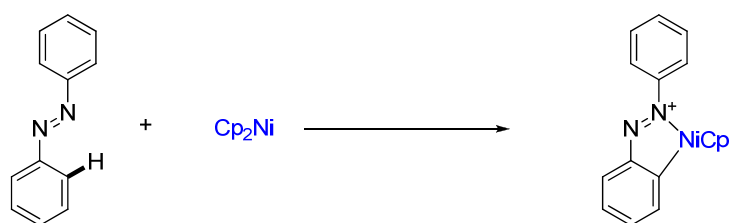


Schéma 5. Insertion C-H d'un complexe de nickel.

¹¹ Kleinman, J. P.; Dubeck, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1544.

Après cette publication, la préparation et l'utilisation des métallacycles ont été extensivement rapportés abondamment, non seulement comme outil mécanistique, mais aussi en tant que catalyseur pré-activé.¹²

1.2.3 Mécanisme

Mécanistiquement, l'arylation directe intra ou intermoléculaire des différents dérivés aromatiques est proposée comme étant une suite d'événements commençant d'abord par une addition oxydante dans le lien carbone-halogène. L'étape subséquente est l'une des trois possibles étapes clés de formation de liens carbone-carbone (Schéma 6): (a) substitution électrophile aromatique (S_EAr),^{13,14} (b) une métathèse des liens sigma,^{15,16,17} ou (c) une addition oxydante dans un lien C-H.¹⁸ Cependant, lorsque le palladium est utilisé comme catalyseur, des calculs théoriques ont démontré que l'insertion C-H oxydante d'un intermédiaire palladium(II) (vers Pd(IV)) est plus haute en énergie et par conséquent moins favorable que la métathèse des liens sigma laquelle n'implique d'aucune façon la formation d'intermédiaire palladium(IV).¹⁶ La nature exacte du mécanisme est toujours dépendante du système et donc du substrat, du métal de transition, du solvant, de la base et du ligand utilisés. Pour chaque exemple présenté dans ce mémoire, une hypothèse mécanistique sera proposée.

¹² (a) Herrmann, W. A.; Bolhm, V. P. W.; Reisinger, C.-P. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 23. (b) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 4055.

¹³ Catellani, M.; Chiusoli, G. P. *J. Organomet. Chem.* **1992**, 425, 151.

¹⁴ Lane, B. S.; Brown, M. A.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8050.

¹⁵ Hennessy, E. J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12084.

¹⁶ Mota, A. J.; Dedieu, A.; Bour, C.; Suffert, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7171.

¹⁷ Gorelsky, S. I.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10848.

¹⁸ Campo, M. A.; Huang, Q.; Yao, T.; Tian, Q.; Larock, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11506.

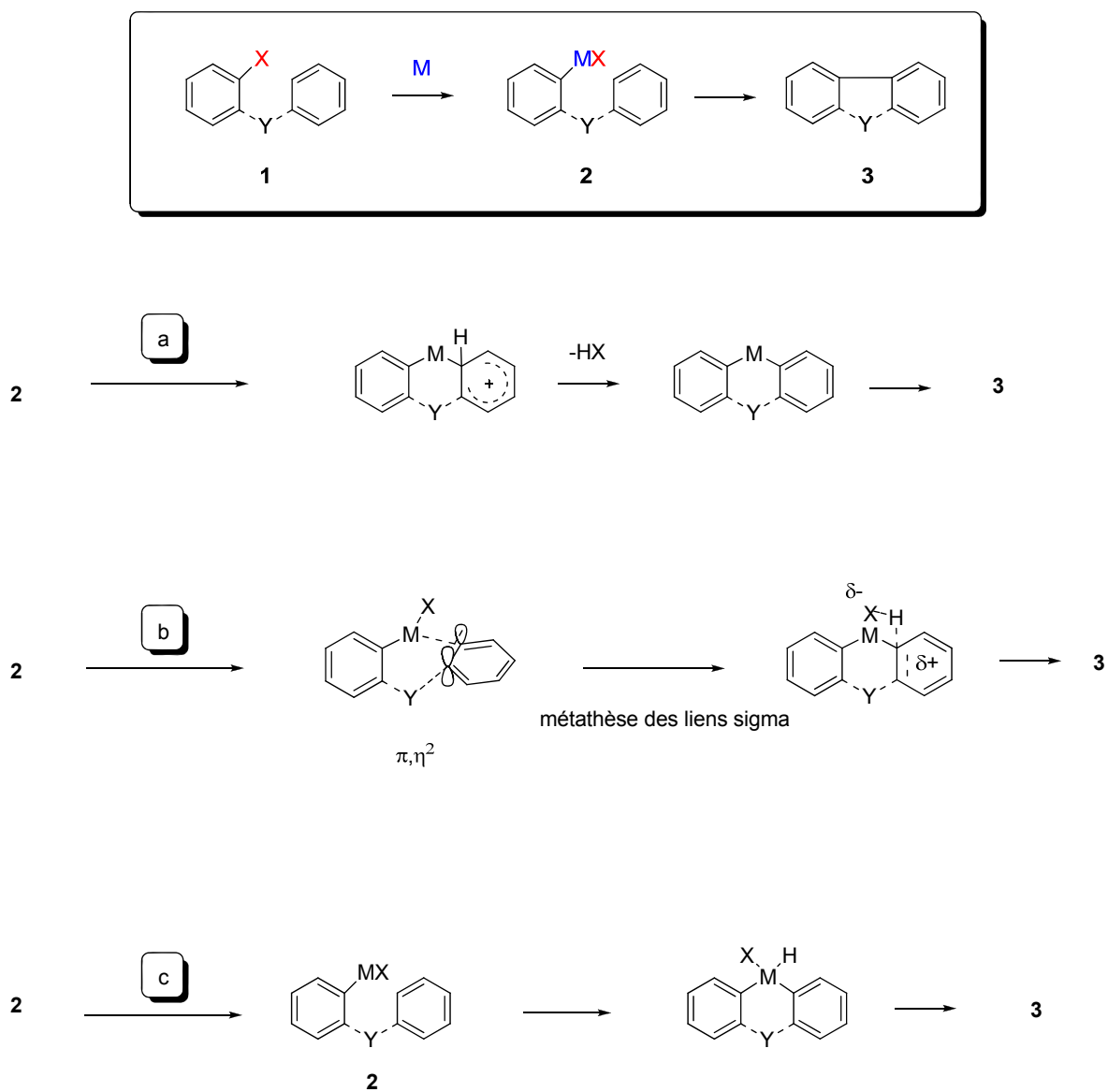


Schéma 6. Différents types de mécanismes pour la réaction d'arylation directe.

1.3 Arylation des hydrocarbures aromatiques fonctionnalisés via l'utilisation d'un groupement directeur

Une méthode par laquelle la régiosélectivité lors des couplages directs peut être contrôlée implique l'utilisation de groupements directeurs (Figure 2). Les plus rencontrés dans ce type de réactions sont généralement les groupements disposant d'une paire d'électrons libres pouvant ainsi coordonner le catalyseur métallique en vue de l'arylation directe par l'établissement d'un complexe généralement, penta ou hexa coordonné métallacyclique formé *in situ*.¹⁹ Dans ce mémoire, seule l'arylation directe intermoléculaire sera abordée.

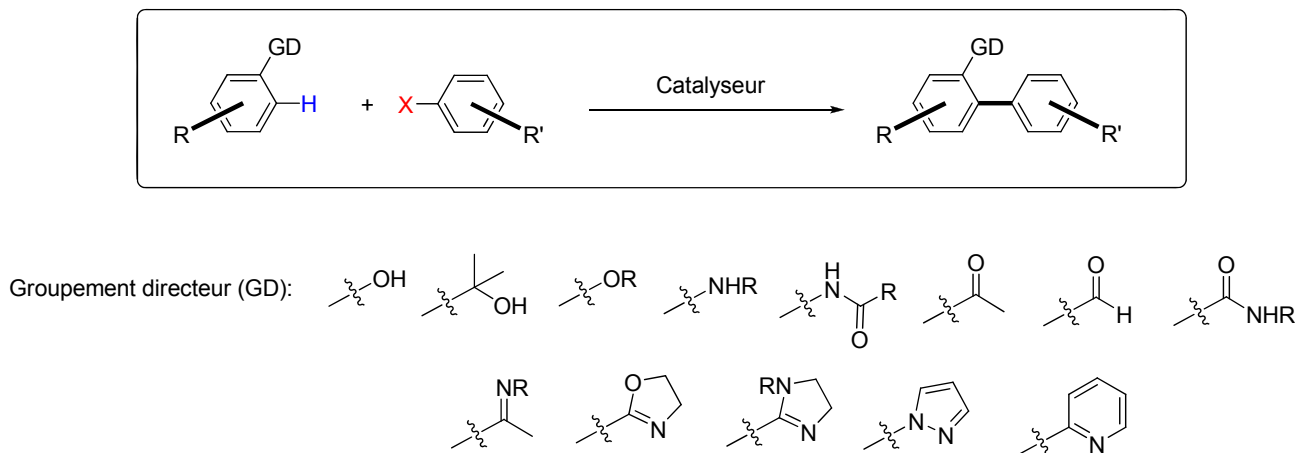
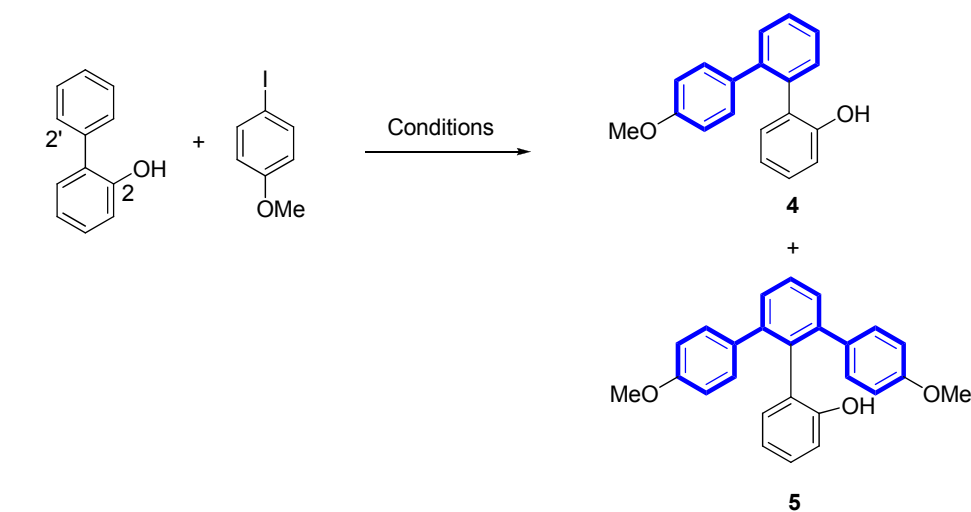


Figure 2. Groupements directeurs généralement employés.

¹⁹ Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174.

1.3.1 Phénols

En utilisant un groupement directeur phénol afin de diriger une arylation directe intramoléculaire, Miura a mis au point une méthodologie, cette fois intermoléculaire, permettant l'arylation de dérivés biphenyl et ce, en position-2' par rapport au phénol (Schéma 7). Utilisant une variété d'halogénures d'aryles substitués en présence de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ou PdCl_2 , et de Cs_2CO_3 dans le DMF à 100 °C, les produits désirés mono ou biarylés peuvent être régiosélectivement obtenus en variant la quantité d'iodure d'aryle et de carbonate de césium.²⁰



Ar-X (équiv)	Conditions	Rendement	Ratio 4:5
1,2	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol%) Cs_2CO_3 (1,2 équiv) tamis moléculaire DMF, 100 °C	79%	7,8:1,0
4,0	$\text{Pd}(\text{Cl})_2$ (5 mol%) Cs_2CO_3 (4 équiv) DMF, 100 °C	67%	1,0:5,7

Schéma 7. L'utilisation d'un phénol comme groupement directeur.

²⁰(a) Satoh, T.; Kawamura, Y.; Miura, M.; Nomura, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, 36, 1740.

(b) Satoh, T.; Inoh, J.-I.; Kawamura, Y.; Miura, M.; Nomura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, 71, 2239.

Les auteurs proposent que la réaction procède via une addition oxydante du palladium(0) dans le lien C-I, suivie par une transmétallation du phénolate de césium afin de former l'intermédiaire **6** (Schéma 8). La coordination de l'oxygène phénolique au centre métallique dans le complexe **6** est proposée afin de contrôler la régiosélectivité de l'activation C-H. L'élimination réductrice de l'intermédiaire **7** conduit alors au produit monoarylé désiré **8**. Les auteurs stipulent que l'utilisation du carbonate de césium comme base est cruciale au succès de la réaction puisque cette base, extrêmement soluble dans le DMF, augmente le taux de déprotonation, facilitant ainsi la transformation de **6** à **7**.

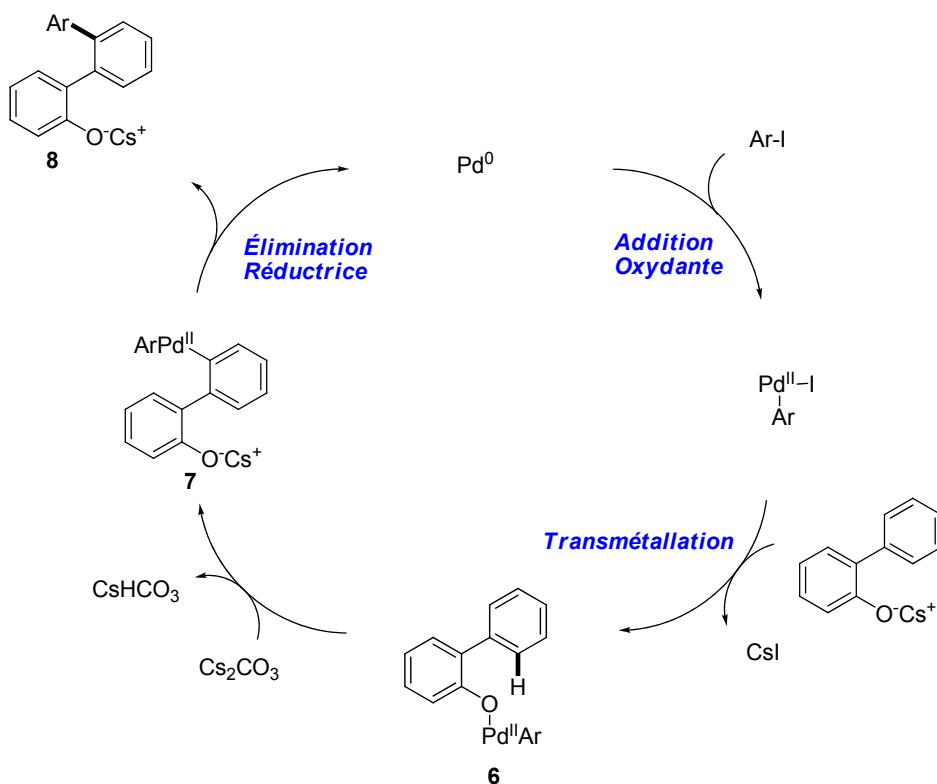


Schéma 8. Cycle catalytique proposé par l'auteur.

1.3.2 Pyridines et Quinolines

En plus des phénols, Sanford a démontré qu'il était possible d'utiliser avec succès la pyridine et la quinoléine comme groupements directeurs dans le couplage direct des réactifs à base d'iode hypervalent catalysé au palladium.²¹ En utilisant ces conditions, des pyridines fonctionnalisées peuvent être directement monoarylées avec une grande variété d'aryles riches ou pauvres en électrons (Schéma 9). De façon sélective, les aryles comportant un groupement complexant à la position-3' ont exclusivement menés à la formation d'un seul régioisomère dans lequel l'arylation survient à la position-6', soit la position la moins encombrée (Schéma 9, éq. 2 et 3). Ces résultats suggèrent que la régiosélectivité de l'activation C-H dans ce système est, de façon prédominante, contrôlée par les effets stériques.

²¹ Kalyani, D.; Deprez, N. R.; Desai, L. V.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7330.

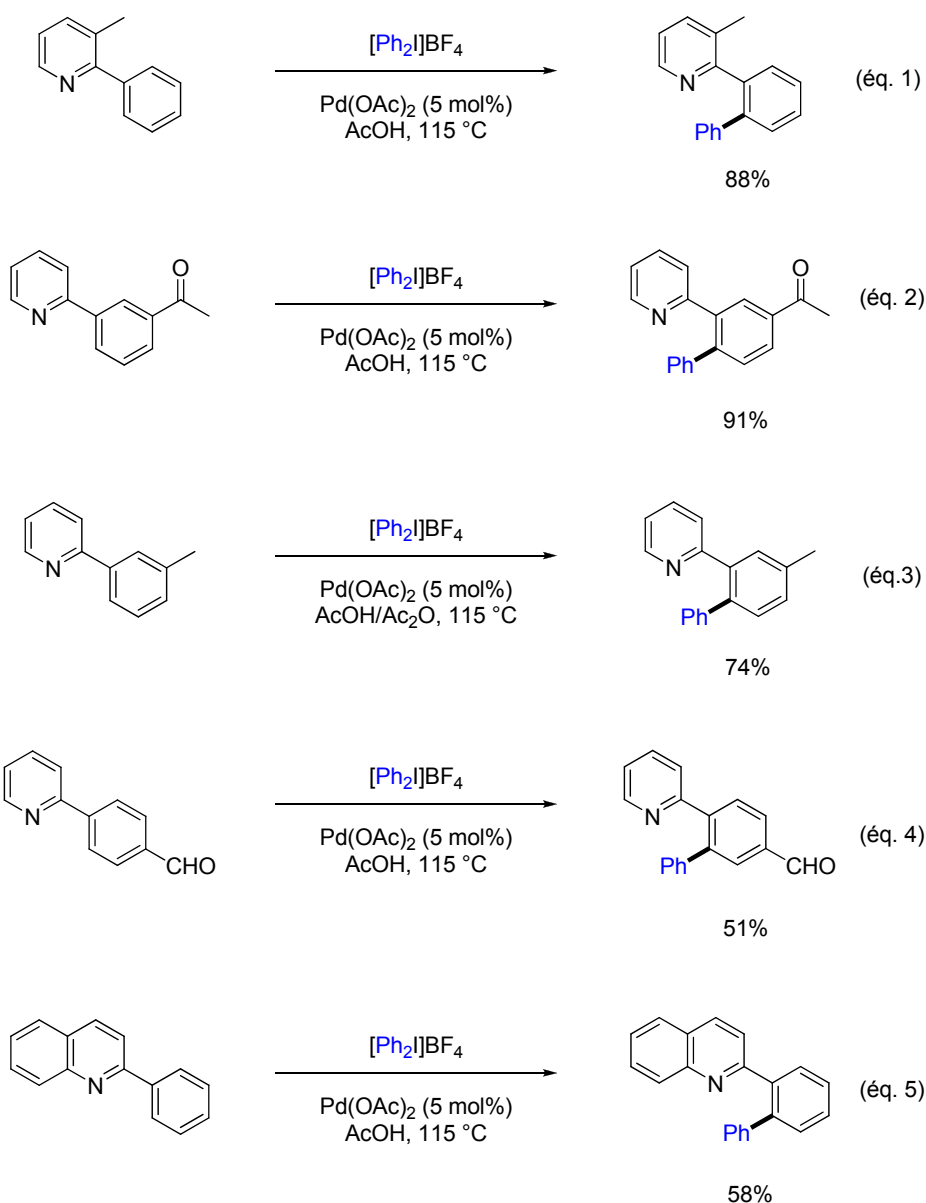


Schéma 9. Étendue de la réaction.

Les auteurs proposent un mécanisme dans lequel l'activation C-H initiale se produirait pour former un intermédiaire métallacyclique à base de palladium(II) suivie par l'addition oxydante du palladium(II) à palladium(IV) par $[\text{Ph}_2\text{I}]\text{BF}_4$ et ensuite par la formation subséquente d'un lien C-C via l'élimination réductrice (Schéma 10).

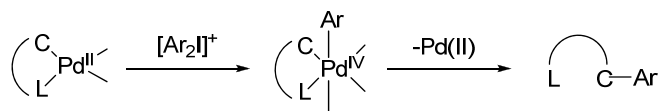
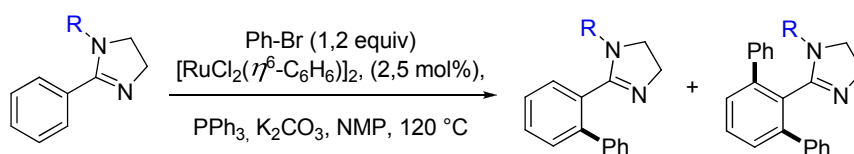


Schéma 10. Mécanisme comportant un palladium (IV) comme intermédiaire.

1.3.3 Les imidazoles et les oxazoles

Plusieurs hétérocycles à cinq membres contenant des atomes d'azote ont été employés en tant que groupements directeurs dans les arylations directes intermoléculaires. Oi et Inoue ont rapporté une méthode de couplage direct régiosélectif du 2-arylimidazoles avec des halogénures d'aryles grâce à un complexe de ruthénium(II)-phosphine (Schéma 11) présent en quantité catalytique.²²



	Rendement combiné	mono-:diphénylé
R = H	64%	31:69
H (2,5) equiv	90%	0:100
C(O)Me	76%	89:11
C(O) <i>t</i> -Bu	84%	86:14
C(O)Ph	88%	77:23
Ts	0%	

Schéma 11. Arylation directe utilisant une imidazoline comme groupement directeur.

Dans cette réaction, il est possible d'obtenir de façon exclusive la formation du produit diarylé avec 90% de rendement grâce à l'utilisation de 2,5 équivalents de

²² Oi, S.; Aizawa, E.; Ogino, Y.; Inoue, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3113.

bromobenzène. Fait intéressant, la réaction avec différents produits dérivés substitués sur l'azote (*N*-substitués) donne préférentiellement les produits monoarylés. De plus, le dérivé *N*-tosyle ne conduit pas à la formation du produit attendu, présumément à cause des effets inductifs attracteurs du groupement tosylé. En effet, il est connu que ce dernier diminue l'habilité de l'azote de l'imidazole à coordonner le complexe de ruthénium.²¹

Les auteurs ont aussi testé leur méthodologie d'arylation directe sur les 2-aryloxazolines (Schéma 12).²¹ La réaction entre la 2-phényl-2-oxazoline, et un léger excès de bromobenzène, conduit à un mélange des produits de mono et diarylation avec 60% de rendement. Tel qu'observé dans le cas des imidazoles, le produit diarylé est favorisé quantitativement lorsque 2,5 équivalents du bromure d'aryle ont été utilisés.

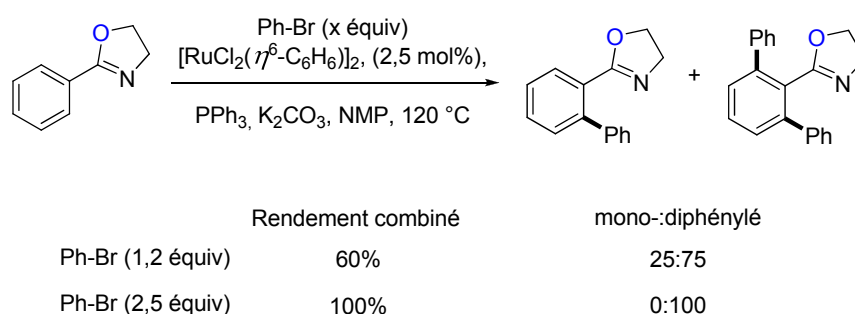


Schéma 12. Arylation directe en utilisant une oxazoline comme groupement directeur.

L'influence des substituants des oxazolines sur la mono et la diarylation a été étudiée. Comme modèles, les auteurs ont utilisé le 5,5-diméthyl-2-phényl-2-oxazoline et le 4,4-diméthyl-2-phényl-2-oxazoline (Schéma 13). Alors que le *gem*-diméthyle substitué à la position 5 n'a aucun effet sur la transformation, le *gem*-diméthyle substitué à la position 4 conduit au produit monoarylé avec un rendement de 11%. Les auteurs concluent donc que le faible rendement obtenu est lié au fait que l'azote est trop encombré stériquement et donc incapable de coordonner le complexe de ruthénium.

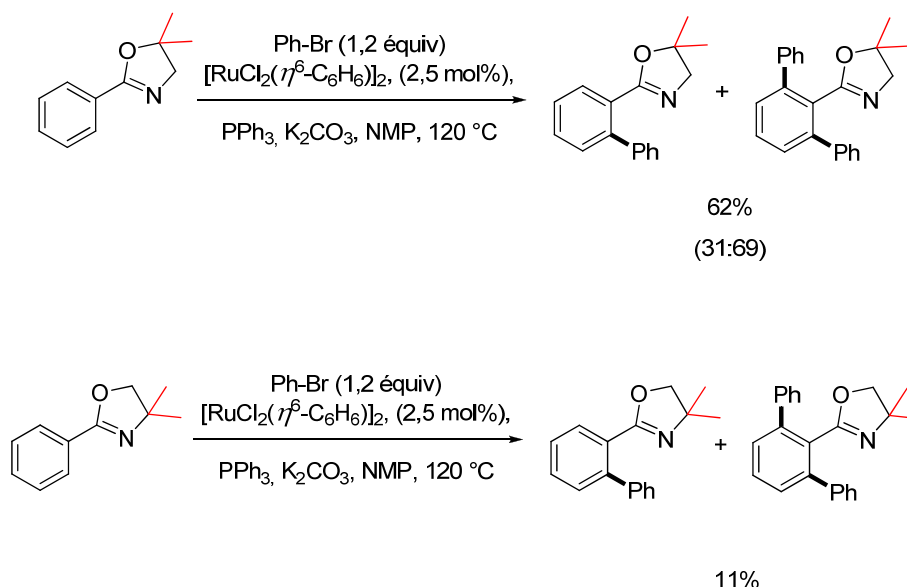


Schéma 13. Étude des effets stériques du groupement directeur dans l'arylation directe.

Le mécanisme proposé par les auteurs passe par les étapes suivantes : (1) addition oxydante du bromure d'aryle au complexe de ruthénium, afin d'obtenir un intermédiaire d'arylruthénium, (2) l'oxazoline (ou imidazoline) dirige en *ortho* la métallation du cycle aromatique. Ensuite deux mécanismes possibles sont illustrés dans le schéma 14. Dans le chemin A, l'addition oxydante au ruthénium(II) génère un intermédiaire arylruthénium. Une *ortho*-métallation de l'aryloxazoline avec l'arylruthénium conduit alors à la formation d'un ruthénacycle, lequel peut procéder à une élimination réductrice menant à la fois à la formation du produit et à la régénération du catalyseur. Dans le chemin B, le ruthénacycle est formé par la réaction de l'aryloxazoline avec le complexe de ruthénium(II). L'addition oxydante de l'halogénure d'aryle mène à la formation d'un second ruthénacycle lequel peut procéder à l'élimination réductrice conduisant à la formation du produit désiré. Cependant, en se basant sur des précédents de la littérature, les auteurs croient que le cycle catalytique procède selon le chemin B.

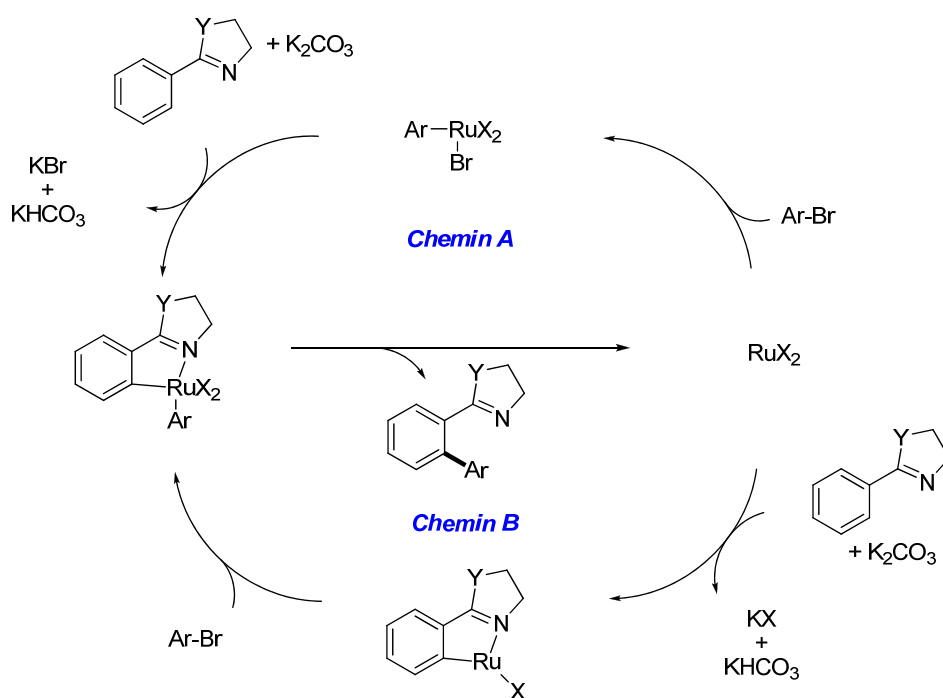


Schéma 14. Cycles catalytiques proposés pour l'arylation directe dirigée par l'oxazoline ou l'imidazoline.

1.4 Arylation directe des hydrocarbures aromatiques en absence de groupement directeur.

1.4.1 Précurseurs

À l'époque où l'arylation directe des hydrocarbures aromatiques non fonctionnalisés n'était pas chose commune, Dyker a rapporté le couplage direct de l'azulène, un composé aromatique qui exhibe une grande réactivité associée à sa nature dipolaire (Schéma 15).²³ Dans des conditions employant le palladium comme catalyseur, la réaction se produit à la position la plus riche en électrons soit au carbone C-1. Plusieurs expériences mécanistiques suggèrent un processus impliquant la substitution électrophile aromatique (S_EAr) de l'azulène avec l'halogénure d'arylpalladium généré *in situ*. Les rendements sont très faibles

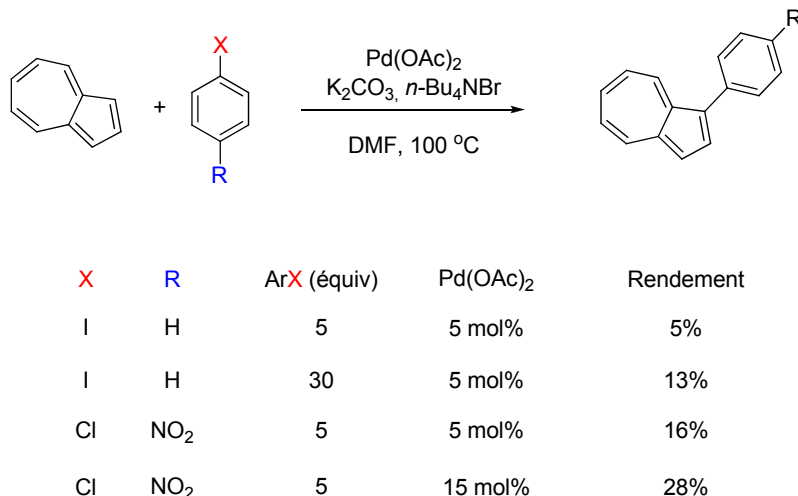


Schéma 15. Arylation directe de l'azulène catalysée par le palladium.

²³ Dyker, G.; Borowski, S.; Heiermann, J.; Körning, J.; Opwis, K.; Henkel, G.; Köckerling, M. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 606, 108.

augmentant ainsi la difficulté de démontrer l'efficacité d'une catalyse non dirigée au palladium dans un couplage intermoléculaire. L'extension de ce protocole à d'autres hydrocarbures aromatiques incluant l'anthracène, le phénanthrène et le pyrène se sont avérés des échecs.

Miura, de son côté, a développé une procédure afin de synthétiser des cyclopentadiènes pentaarylés via l'arylation directe de métallocènes.²⁴ La réaction entre le dichlorure de zirconocène et le bromure de benzène en présence d'une quantité catalytique de Pd(OAc)₂ et de PPh₃ en présence de CsCO₃ dans le DMF à 130 °C, permet d'obtenir le 1,2,3,4,5-pentaphényl-1,3-cyclopentadiène avec un rendement de 70% (Schéma 16). L'utilisation du dichlorure de titanocène, de nickelocène, de cobaltocène et finalement de ferrocène n'a mené qu'à de piètres résultats (60%, 60%, 23%, < 1% respectivement). De façon intéressante, les bromures d'aryles riches et pauvres en électrons sont compatibles dans ces conditions réactionnelles. De plus, l'utilisation de P(*t*-Bu)₃ augmente l'efficacité de la réaction avec certains bromures d'aryles. Les auteurs proposent un mécanisme reposant sur le fait que dans la première arylation, la transmétallation entre le métallocène et l'intermédiaire bromure de phénylpalladium est d'abord mise de l'avant, mais qu'ensuite les arylations subséquentes se produiraient avec le cyclopentadiène monoarylé via un processus impliquant la base dans un système concerté appelé "*concerted metalation, deprotonation*" (CMD).²⁵ Dans ce processus particulier, la déprotonation du cyclopentadiène, en présence de base, conduit à une espèce anionique de cyclopentadiène relativement stable, laquelle peut ensuite effectuer la transmétallation et finalement l'arylation.

²⁴ (a) Miura, M.; Pivsa-Art, S.; Dyker, G.; Heiermann, J.; Satoh, T.; Masakatsu, N. *Chem. Commun.* **1998**, 1889. (b) Dyker, G.; Heiermann, J.; Miura, M.; Inoh, J.-I.; Pivsa-Art, S.; Satoh, T.; Nomura, M. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3428. (c) Dyker, G.; Heiermann, J.; Miura, M. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1127.

²⁵ Culkin, D. A.; Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 234.

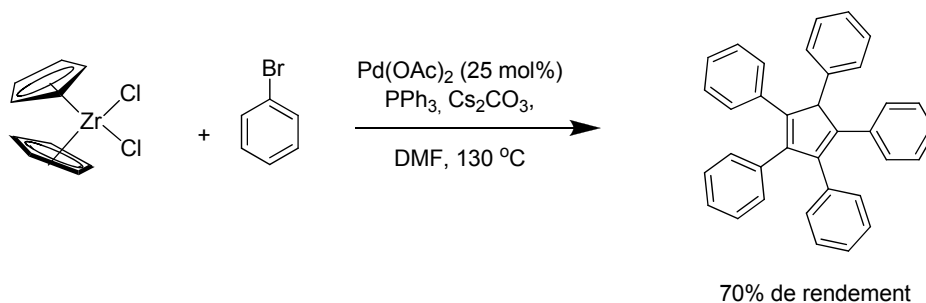


Schéma 16. Synthèse directe du 1,2,3,4,5-pentaphényl-1,3-cyclopentadiène.

Fagnou a rapporté une arylation directe très intéressante du perfluorobenzène, avec plusieurs halogénures d'aryles différents et grâce à un système catalytique à base de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ et de $\text{P}(t\text{-Bu})_2\text{Me-HBF}_4$ (Schéma 17).²⁶ Les chlorures, bromures et iodures d'aryles conduisent aux produits désirés. Bien que les bromures d'aryles soient les plus efficaces, de meilleurs rendements sont obtenus en utilisant les iodures d'aryles en présence de AgTOF . La réaction de couplage direct du pentafluorobenzène avec les bromures d'aryles arborant différents substituants donneurs et attracteurs d'électrons mène aux produits biarylés avec des rendements allant de bons à excellents. De plus, ces conditions peuvent être utilisées pour la monoarylation relativement sélective du mono-, di-, tri- et tétrafluorobenzène utilisant le 4-bromotoluène (Schéma 18). De façon intéressante, l'arylation du 1,3-difluorobenzène se produit sélectivement au lien C-H situé entre les deux atomes de fluor avec 85% de rendement.

²⁶ Lafrance, M.; Rowley, C. N.; Woo, T. K.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8754.

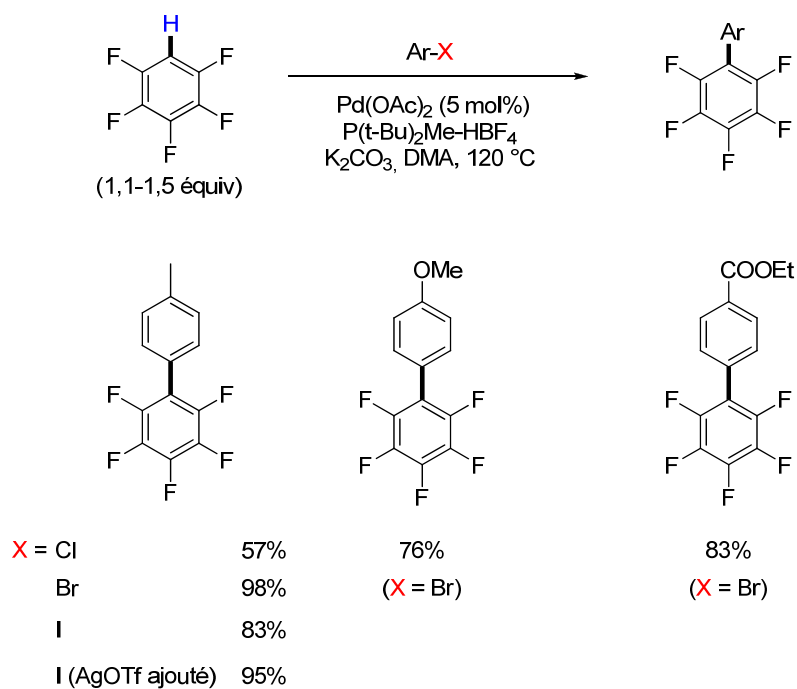


Schéma 17. Arylation directe du pentafluorobenzène en variant le substituent donneur et attracteur d'électron.

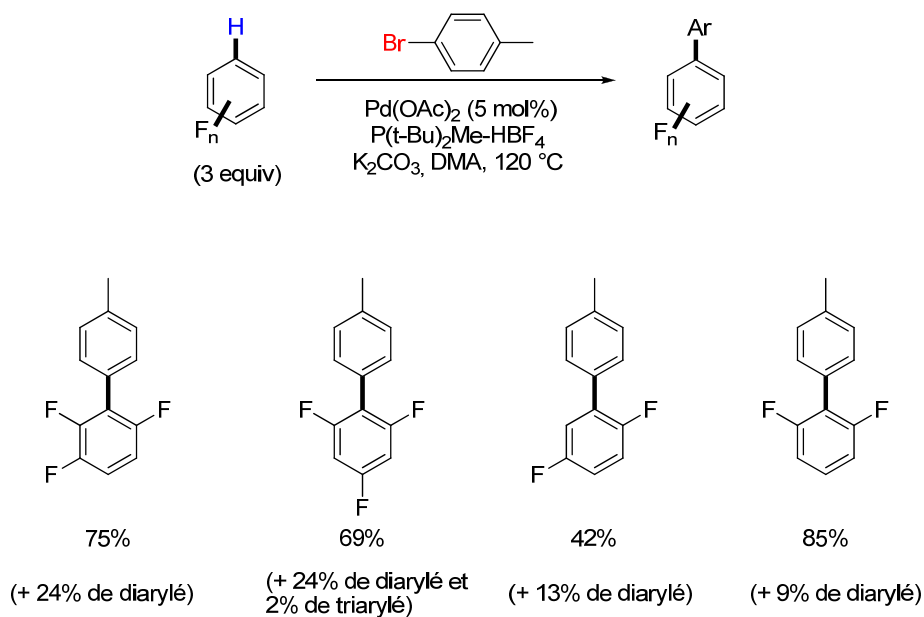


Schéma 18. Arylation directe de dérivés fluoroarènes.

Cette réaction démontre une réactivité inverse à celle de la substitution électrophile aromatique. Des calculs computationnels et des résultats expérimentaux ont démontré que l'étape clé (la fonctionnalisation C-H) se produisait via un mécanisme concerté de métallation et déprotonation (CMD). Ce mécanisme illustré au schéma 19 met en évidence le rôle important du bicarbonate qui agit comme base pour promouvoir l'abstraction du proton (mécanisme B). De façon alternative, on peut aussi penser que cette même abstraction se produit par un bromure liant (mécanisme A).

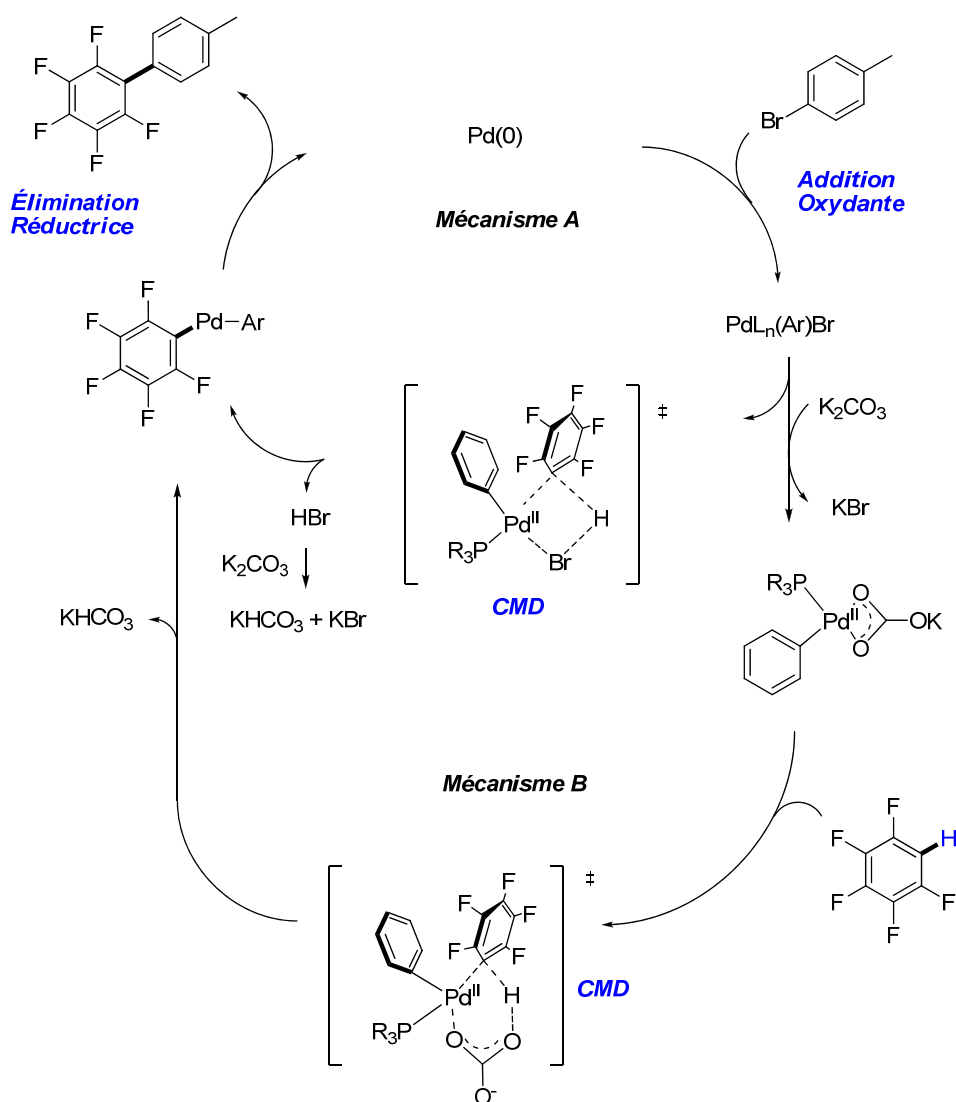


Schéma 19. Mécanismes proposés pour l'arylation directe du pentafluorobenzène.

1.4.2 Arylation directe du benzène catalysée par différents catalyseurs dérivés de métaux de transitions

1.4.2.1 Iridium

L'iridium a été utilisé avec succès dans l'arylation directe des arènes en absence de groupements directeurs.²⁷ Dans cette étude, plusieurs iodures d'aryles ont réagi avec le benzène, en présence de $[\text{Cp}^*\text{IrHCl}]_2$ (5-10 mol%) et de $\text{KO}t\text{-Bu}$ à 80 °C pendant 30 heures afin d'obtenir le motif biaryle correspondant avec des rendements plutôt modérés (Schéma 20).

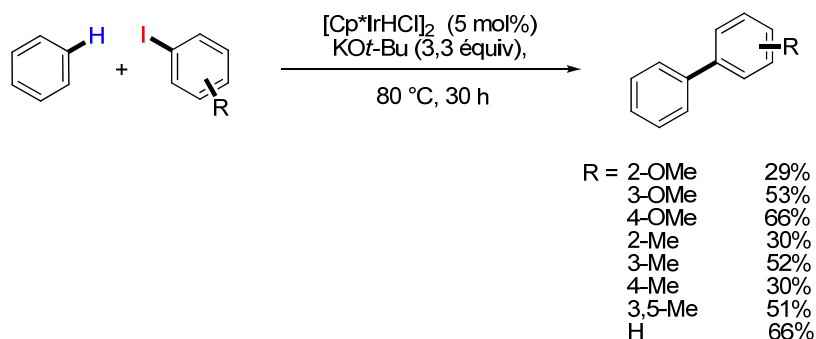


Schéma 20. Arylation directe du benzène catalysée par un complexe d'iridium.

Les auteurs proposent que le processus réactionnel passe par la réduction assistée, de $\text{Cp}^*\text{Ir(III)}$ à $\text{Cp}^*\text{Ir(II)}$, par la base ($\text{KO}t\text{-Bu}$), suivie par un transfert d'électrons de $\text{Cp}^*\text{Ir(II)}$, à l'iodure d'aryle correspondant afin d'obtenir un iodoarène radicalaire et de régénérer le catalyseur de départ. Une élimination subséquente d'iodure provenant de l'anion radicalaire conduirait un aryle radicalaire, lequel pourrait réagir avec le benzène afin de former le produit biarylé.

²⁷ Fujita, K.-I.; Nonogawa, M.; Yamaguchi, R. *Chem. Commun.* **2004**, 1926.

1.4.2.2 Palladium

Suite aux études mécanistiques menées précédemment, selon lesquelles, la réactivité des arènes ne dépendrait pas de leur nucléophilie, mais plutôt de leur acidité,³⁰ le groupe du professeur Fagnou a publié une communication dans laquelle ils démontraient la possibilité de faire l'arylation directe du benzène. L'incorporation de l'acide pivalique y est décrit comme l'élément clé de cette transformation catalysée par le palladium (Schéma 21).²⁸

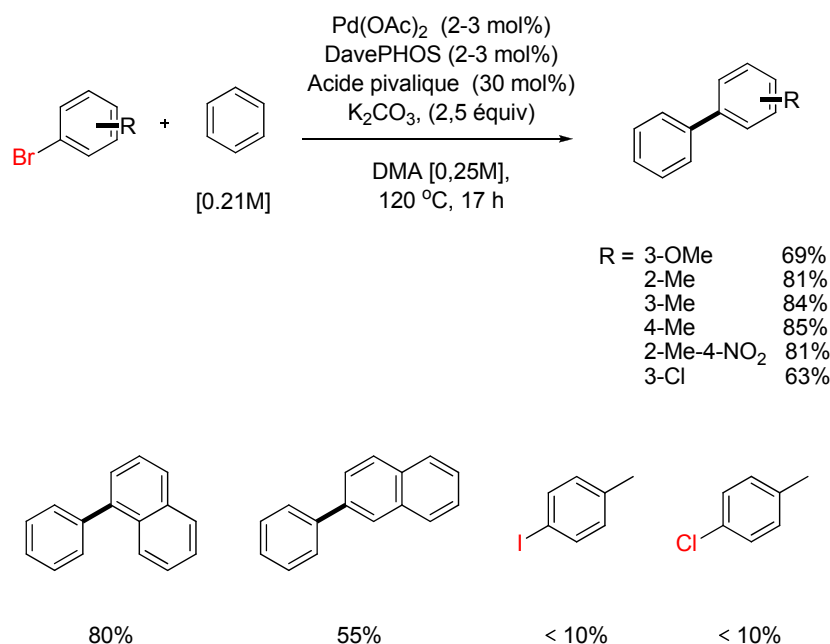


Schéma 21. Arylation directe du benzène catalysée par le palladium.

Les auteurs stipulent que plusieurs évidences importantes peuvent être tirées de ces résultats. Premièrement, le ligand anionique (base) est directement impliqué dans le clivage du lien C-H aromatique. Deuxièmement, l'anion doit être lié au catalyseur, mais ne doit pas nuire au cycle catalytique en occupant de façon compétitive le site de coordination vacant. Troisièmement, le benzène interagissant faiblement avec le catalyseur, doit être utilisé en

²⁸ Lafrance, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16496.

excès afin de pouvoir se lier à l'intermédiaire arylpalladium(II) et ce, même avec la présence d'un excès de l'espèce anionique (base). Il est important de noter que les chloro et iodoarènes ne sont pas réactifs dans ce système et peuvent être récupérés intacts lorsque soumis aux mêmes conditions réactionnelles que les bromures d'aryles. Les auteurs n'apportent cependant aucune explication permettant de faire la lumière sur cette intéressante sélectivité.

Finalement, l'utilisation de l'anion pivalate est un élément clé dans le clivage du lien C-H aromatique. En abaissant l'énergie de ce lien et en jouant le rôle de relais entre la molécule de benzène et jusqu'à la base carbonatée, la transformation peut donc procéder avec d'excellents rendements (Schéma 22).

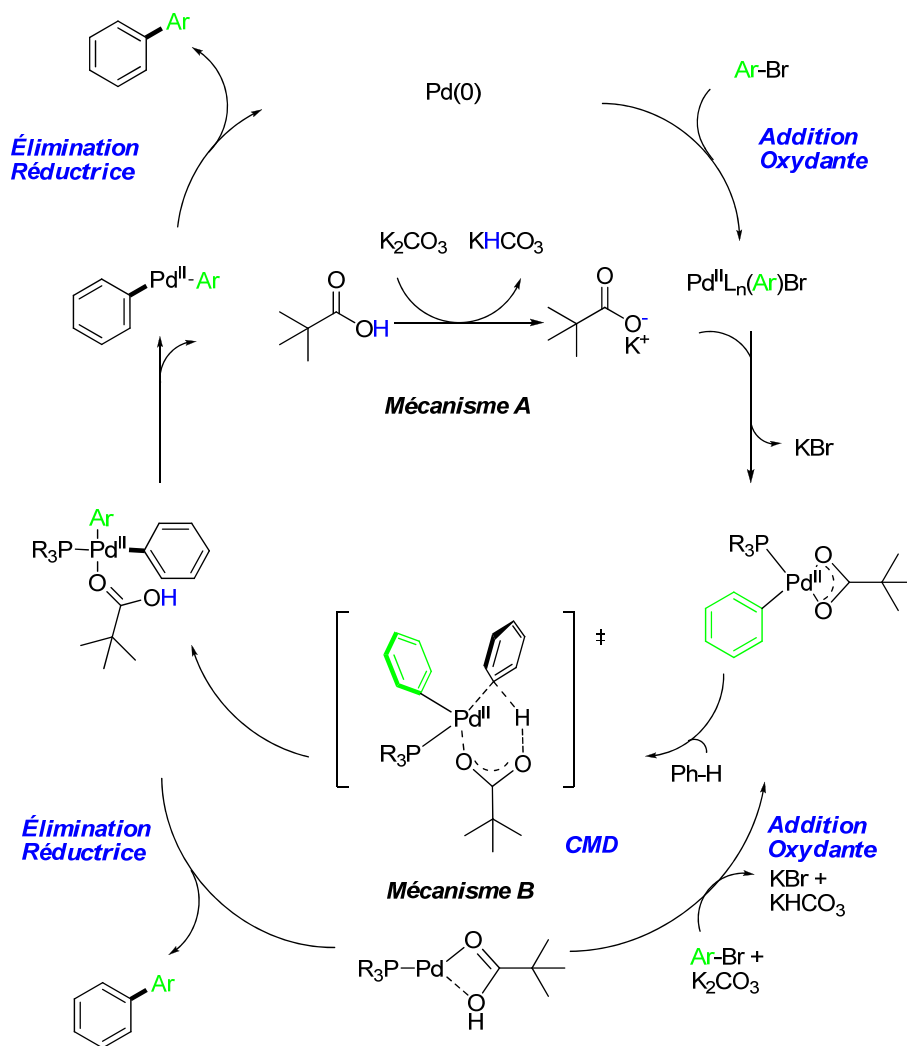


Schéma 22. Arylation directe du benzène assistée par l'acide pivalique et catalysée par le palladium.

Les études mécanistiques menées ont démontré que dans des réactions compétitives, opposant l'anisole et le benzène, ce dernier réagissait préférentiellement. De même, lorsque le fluorobenzène est opposé au benzène, dans les mêmes proportions, alors le fluorobenzène réagit plus rapidement (Schéma 23). Aussi, l'étude de l'effet isotopique cinétique a révélé une valeur non négligeable de 5,5. La réaction avec le fluorobenzène vient clairement démontrer que l'acidité du C-H aromatique est un paramètre important non seulement de réactivité mais aussi de régiosélectivité. Ces résultats sont en parfaite corrélation avec l'étape clé mécanistique concertée de métallation, déprotonation (CMD).²⁸

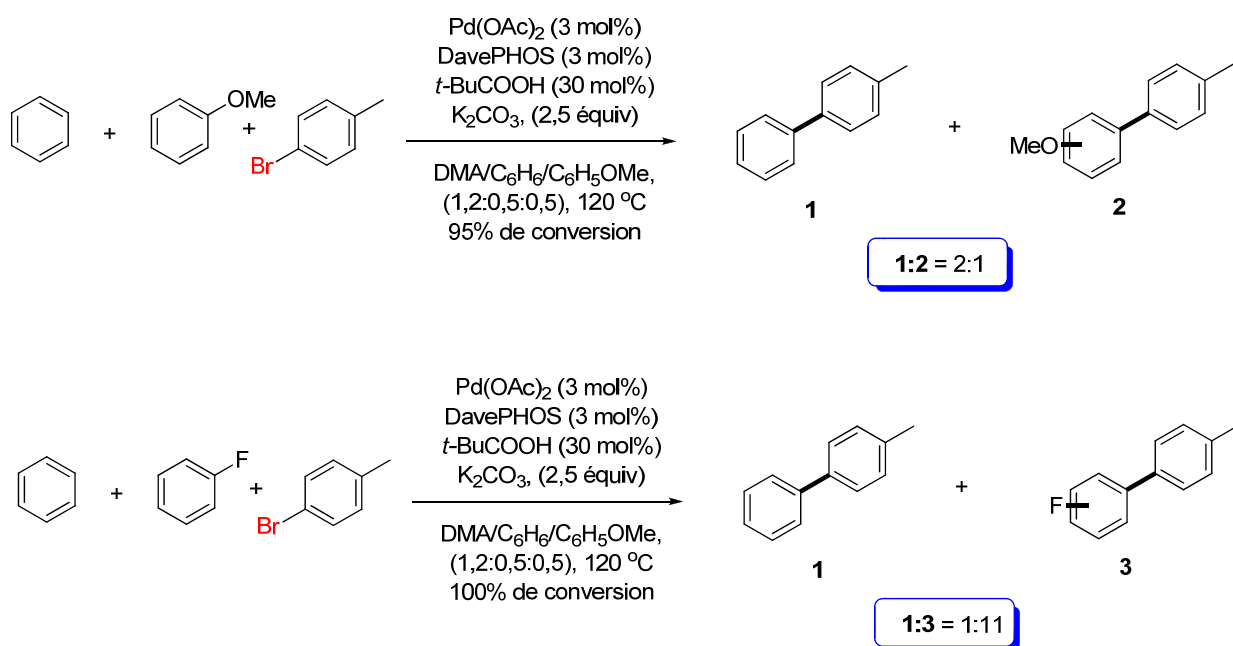


Schéma 23. Compétition d'arylation directe du benzène et de l'anisole, versus le benzène et le fluorobenzène, dans un système assisté par l'acide pivalique et catalysée par le palladium.

Les auteurs ont aussi démontré l'influence de l'anion pivalate sur le clivage du lien C-H aromatique par des calculs " *Density Functional Theory* " (DFT). La présence de l'anion pivalate dans l'état de transition abaisse l'énergie du système de 1,3 kcal/mol comparativement à l'anion bicarbonate (24,9 versus 26,2 kcal/mol).

1.4.2.3 Rhodium

En 2007, Kempe rapporte un nouveau système catalytique introduisant un complexe de rhodium bimétallique (Schéma 24).²⁹ Ce dernier, stabilisé par un ligand de type P,N est capable de catalyser efficacement l'arylation d'arènes non activés en occurrence le benzène. De plus, les bromures et chlorures d'aryles peuvent également être couplés. Cependant, cet assemblage bimétallique est nécessaire puisque les deux entités séparées ne peuvent promouvoir la transformation.

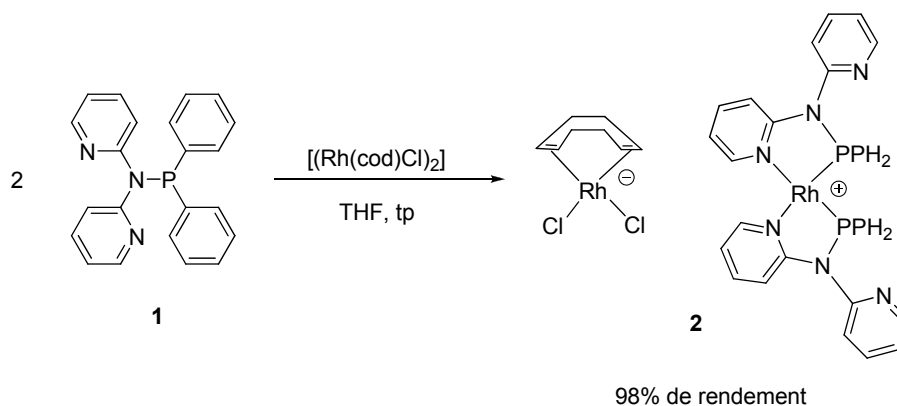


Schéma 24. Synthèse d'un catalyseur de rhodium bimétallique.

²⁹Proch, S.; Kempe, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3135.

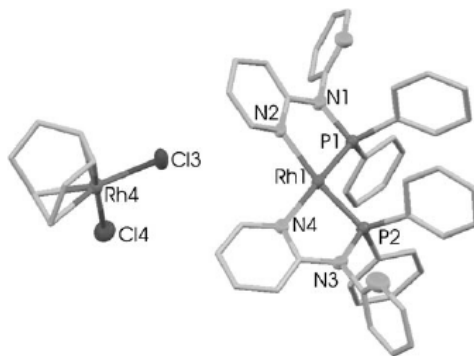


Figure 3. Rayons X du catalyseur de rhodium.

L'arylation directe des bromures et chlorures d'aryles catalysée par **2** est capable de tolérer des fonctionnalités tels que les groupements nitro (Tableau 1).

Tableau 1. Arylation directe, non dirigée, du benzène.

Halogénure d'aryle ^a	Produit	Rendement (%)	
		X = Br ^b	X = Cl ^c
		65	46
		96	73
		87	61
		83	70
		83	59

^a 70 °C, 24 h. Composé **2** généré in situ à partir de [(Rh(cod)Cl)₂] et **1**. ^b 5 mol% **2**.

^c 10 mol% **2**

plus réactifs dans un système de métallation-déprotonation concerté (CMD). Les deux groupes d'auteurs proposent des mécanismes via l'addition oxydante, transmétallation et élimination réductive subséquente (Schéma 26).

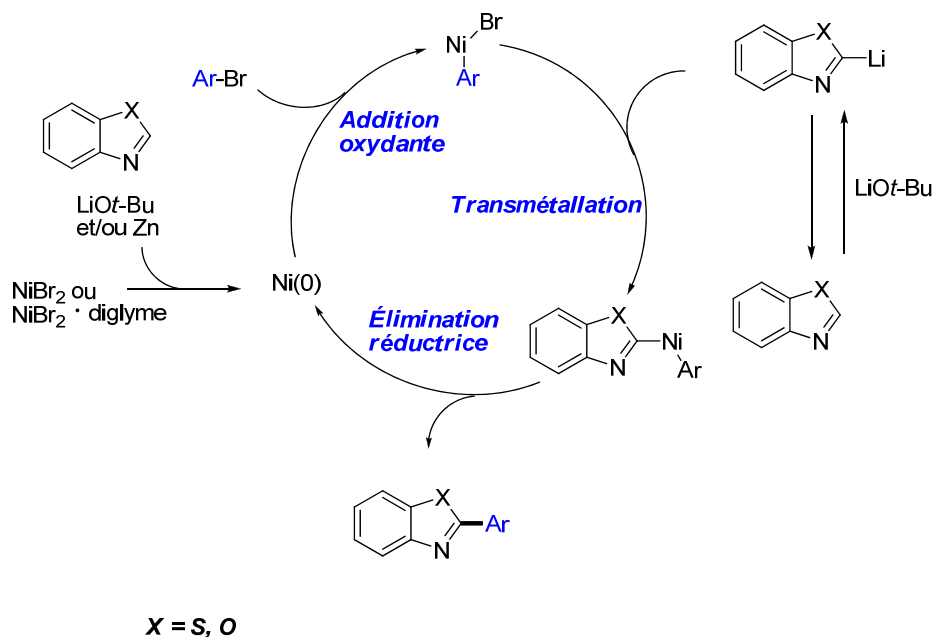


Schéma 26. Mécanisme proposé pour l'arylation directe d'espèces déficientes en électrons catalysée par le nickel.

1.4.3.2 Arylation directe d'espèces déficientes en électrons (pyridines et dérivés)

Plus récemment, Chatani a rapporté une approche alternative à l'activation C-H catalysée pour les espèces hétéroaromatiques pauvres en électrons.³² Ils se servent d'une stratégie, attaque nucléophile de type 1,2-qui conduit à la désaromatisation suivie d'une oxydation (Schéma 27). La réaction est très sélective et les conditions réactionnelles sont simples (Schéma 28).

³² Tobisu, M.; Hyodo, I.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12070.

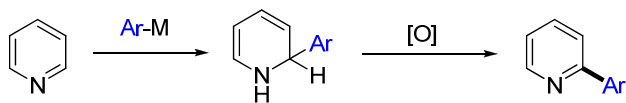


Schéma 27. Attaque d'un réactif organométallique en position-2 d'une pyridine suivie d'une oxydation régénérant l'aromaticité.

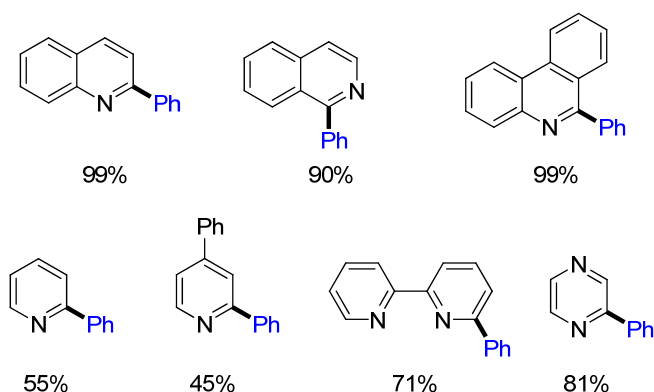
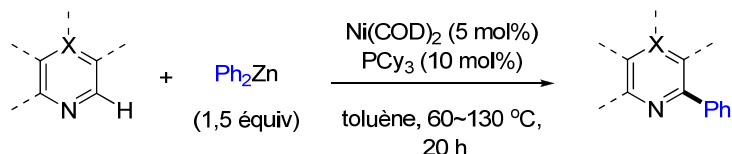


Schéma 28. Arylation directe de composés hétéroaromatiques catalysée par le nickel.

Le mécanisme de cette réaction, selon Chatani,³² reste difficile à comprendre. Cependant, en se basant sur des faits expérimentaux, les auteurs stipulent que l'arylation serait initiée par l'addition catalytique d'une espèce arynickel (de type complexe nickelate hypervalent)³³ telle que proposée dans le schéma 29. Cependant, l'étape subséquente de régénération de l'aromaticité se produirait via une espèce amino-nickel, via une beta-élimination suivie de la régénération du catalyseur suite à une oxydation venant de $\text{Ph}_2\text{-Zn}$. En effet, suite à des études mécanistique, les auteurs postulent que le $\text{Ph}_2\text{-Zn}$ jouerait le double rôle de donneur d'arènes et d'oxydant.

³³ Terao, J.; Nii, S.; Chowdhury, F. A.; Nakamura, A.; Kambe, N. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 905.

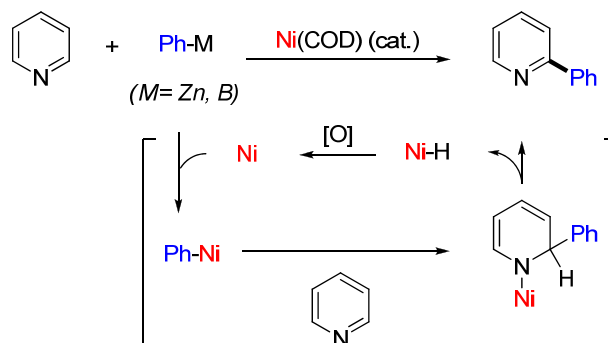


Schéma 29. Mécanisme plausible de l'arylation directe de la pyridine catalysée par nickel.

1.4.3.3 Arylation directe d'espèces non activées (benzène, naphthalène)

L'arylation directe du benzène et du naphthalène utilisant des halogénures d'aryles catalysée par un complexe de nickel (Cp_2Ni), en présence de $\text{KO}t\text{-Bu}$ et de BEt_3 a récemment été rapportée.³⁴ Le schéma 30 illustre les substrats qui, soumis aux conditions réactionnelles d'arylation, en présence d'halogénures d'aryles variés, conduisent aux produits d'arylation correspondants.

³⁴ Kobayashi, O.; Uraguchi D.; Yamakawa. T. *Org. Lett.*, **2009**, 11, 2679.

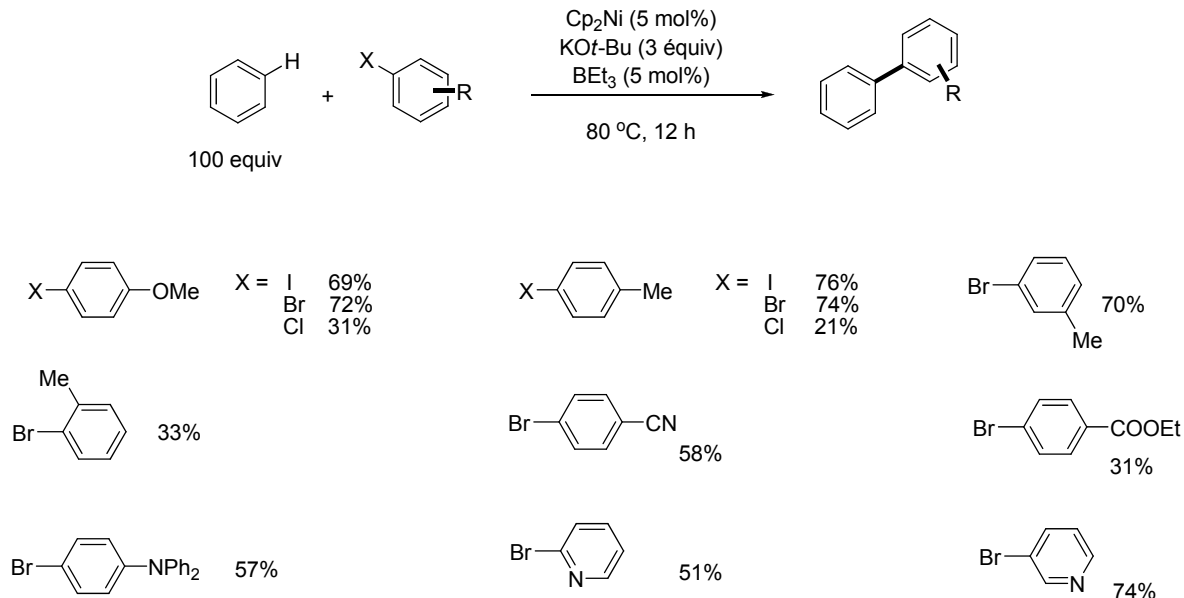


Schéma 30. Arylation directe du benzène, utilisant différents halogénures d'aryles.

À la lumière de ces résultats, il est possible d'observer que la réactivité des halogénures d'aryles vont de $I > Br > Cl$. Aussi les halogéno-arènes riches en électrons, sont généralement plus réactifs pour cette transformation. Les auteurs ont également soumis le naphthalène aux mêmes conditions réactionnelles. Les rendements vont de faibles à moyens et les produits sont obtenus sous forme de mélange de régioisomères favorisant la position-1 du naphthalène (Figure 4).

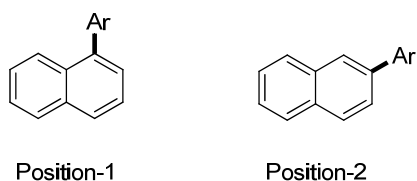


Figure 4. Isomérisie de position sur le cycle naphthalène.

Côté mécanisme, $KOt\text{-}Bu$, BEt_3 et bien sûr Cp_2Ni sont indispensables à l'arylation. Les auteurs considèrent un mécanisme radicalaire complexe sans toutefois ne rien proposer.

1.5 Conclusion

Comme il a été décrit dans ce chapitre, différentes méthodes ont été utilisées pour effectuer la préparation de motifs biarylés où la pré-activation de l'un des deux partenaires de couplage n'est pas requise donc des méthodes directes. Nous avons présenté ces nombreuses approches en les divisant en deux catégories : l'arylation directe des hydrocarbures aromatiques via l'utilisation d'un groupement directeur et l'arylation directe des hydrocarbures aromatiques en absence d'un groupement directeur. Les méthodologies utilisant un groupement directeur ont l'avantage d'être régiosélectives, cependant elles semblent restreintes en termes de diversité des catalyseurs dérivés de métaux de transition (peu ou pas d'exemples autre qu'avec le palladium, le ruthénium ou le rhodium). Qui plus est, la présence de ces mêmes groupements peut être nuisible s'il faut les supprimer subséquemment. L'arylation directe en absence d'un groupement directeur permet, quant à elle, l'utilisation de métaux de transitions d'une grande variété et parfois moins onéreux (nickel), mais en contrepartie, la régiosélectivité d'une telle réaction demeure un réel défi.

Dans le chapitre suivant nous aborderons une nouvelle réaction simple d'arylation directe dirigée, permettant en présence d'air, l'arylation d'espèces non activées catalysée par le palladium.

Chapitre 2: Arylation directe simple du benzène et de dérivés aromatiques catalysée par le palladium.

2.1 Introduction.

Lors d'essais réalisés sur une arylation directe intramoléculaire d'un cyclopropane disposant d'une position benzylique James J. Mousseau, de notre groupe de recherche, a observé que la réaction procédait via une arylation directe du toluène, qui était utilisé comme solvant réactionnel (Schéma 31).

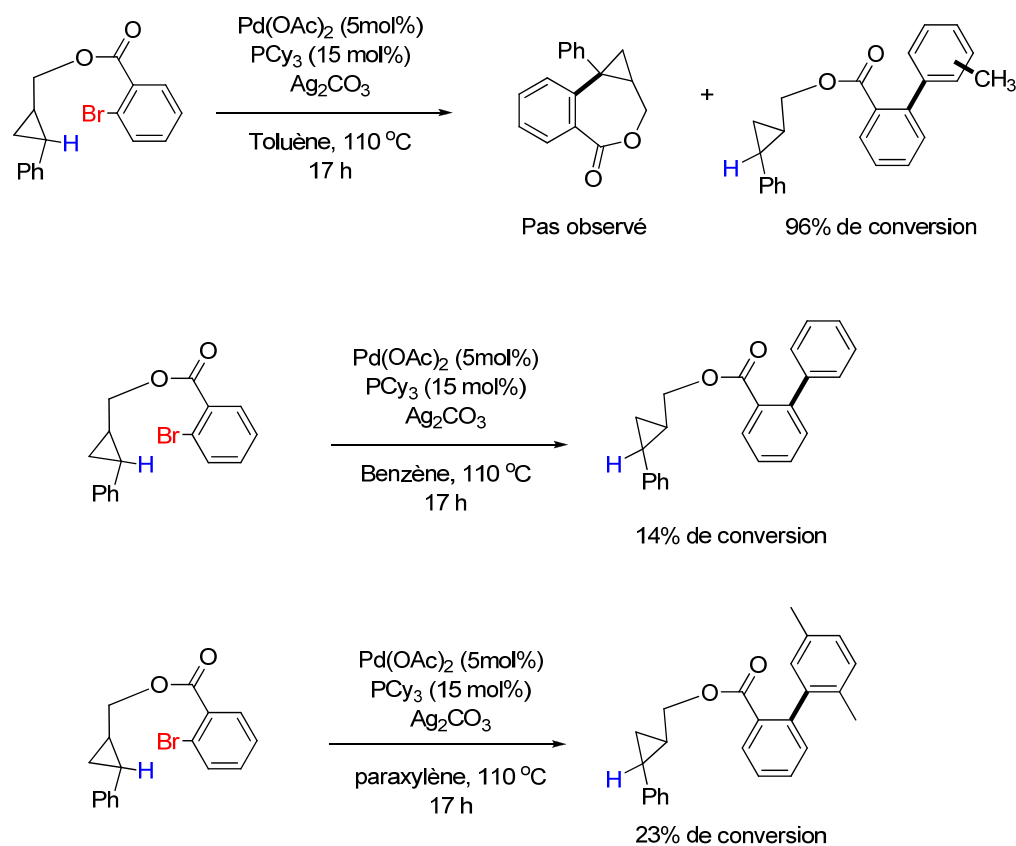


Schéma 31. Tentatives de C-H arylation directe d'un dérivé cyclopropanique.

De façon surprenante, au lieu d'obtenir un produit cyclique qui proviendrait d'une réaction intramoléculaire, cinétiquement plus rapide et donc favorisée, seule l'arylation directe du solvant a été observée. Intéressé par la conversion de cette transformation, je me suis joint au projet. Dans un premier temps, différents solvants ont été utilisés afin d'obtenir un aperçu rapide de l'étendue de la réaction. Les essais se sont avérés concluants mais décevants. En effet, pour le benzène, la conversion observée par RMN ^1H n'a été que de 14 % et de 23% pour le *p*-xylène.

Réalisant que la fonction ester semblait être essentielle dans la réaction (Schéma 32), nous avons choisi deux composés modèles afin de pouvoir s'assurer de la nécessité d'avoir un groupement directeur ester et de pouvoir éventuellement optimiser cette transformation. Les premiers résultats ont été renversants. Le système utilisant le 2-bromobenzoate d'éthyle (**3**), a démontré une réactivité avec le benzène pour la formation du 2-phénylbenzoate d'éthyle (**4**) (Schéma 32). De façon intéressante, lorsque nous avons soumis le 4-bromobenzoate d'éthyle (**1**) aux conditions réactionnelles, nous avons observé seulement 7 % de conversion vers le produit correspondant **2** par RMN ^1H . Nous avons donc entrepris de vérifier l'influence des différents paramètres de la réaction.

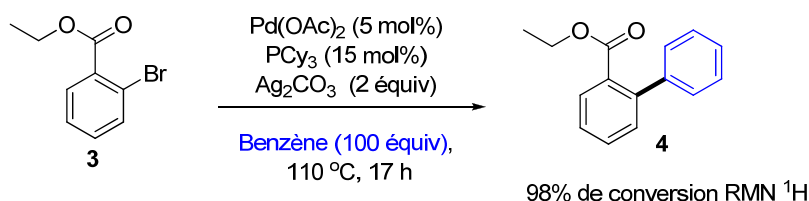


Schéma 32. Étude du composé modèle et mise en place d'un système à optimiser.

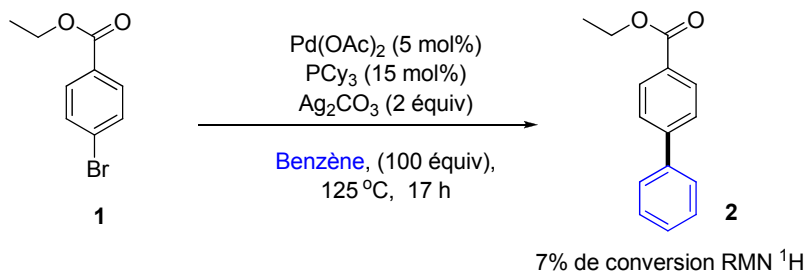
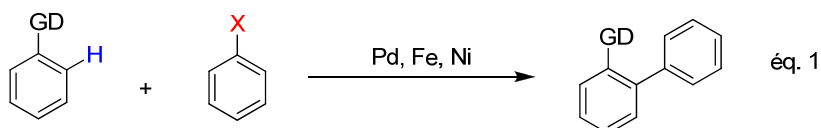


Schéma 33. Importance du groupement directeur ou activant dans cette transformation.

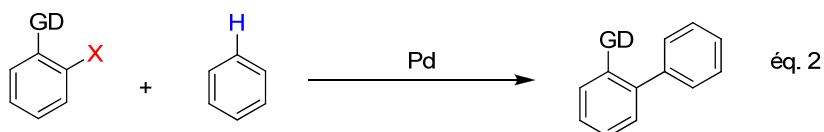
2.2 Les précédents de la littérature

Suite à une recherche exhaustive de la littérature, nous n'avons rien trouvé qui s'apparentait à cette transformation. Les seuls exemples qui se rapprocheraient de notre transformation impliqueraient le couplage d'une molécule munie d'un groupement directeur (quel qu'il soit), ne possédant pas d'halogène en *ortho* et d'un halogénure d'aryle (Schéma 34, éq. 1).³⁵ Dans notre cas, l'halogène est présent sur la molécule contenant le groupement directeur. Ce dernier permet de stabiliser et d'activer le complexe de palladium(II) formé, de telle façon à promouvoir le couplage avec un dérivé arène tel que le benzène (une espèce complètement désactivée) afin de réaliser l'insertion C-H (Schéma 34, éq. 2).

Littérature



Notre réaction



GD : Groupement directeur

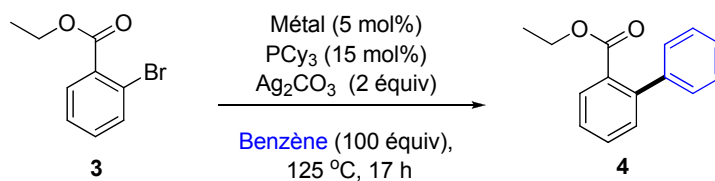
Schéma 34. Comparaison entre les réactions de la littérature et notre réaction.

³⁵ Voir chapitre 1, section 1.3, pour plusieurs exemples tirés de la littérature.

2.4 Optimisation des conditions réactionnelles

Après avoir accusé quelques problèmes de reproductibilité la température réactionnelle a été amenée à 125 °C (plutôt qu'à 110 °C) et nous avons testé différents métaux de transition afin de cibler le meilleur catalyseur possible pour effectuer cette transformation. Seul le Pd(OAc)₂ nous a permis d'obtenir le produit désiré **4** (92% de conversion). Avec tous les autres sels employés, le 2-bromobenzoate d'éthyle est demeuré intact sauf dans quelques cas (Tableau 2).

Tableau 2. Utilisation de différents métaux de transition pour catalyser l'arylation du 2-bromobenzoate d'éthyle.

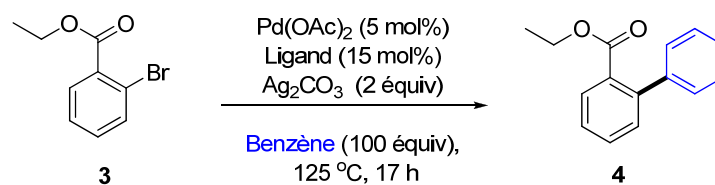


Entrée	Métal	Conversion % (RMN ¹ H)
1	Sans Métal	0
2	Pd ₂ (dba) ₃	6
3	Pd(PPh ₃) ₄	3
4	PEPPSI	4
5	CuI	0
6	CuBr ₂	0
7 ^a	Ni(COD) ₂	0
8	Ni(COD) ₂	4
9	PdI ₂	7
10 ^a	Fe(acac) ₃	0
11	Fe(acac) ₃	0
12	Pd(OAc) ₂	92

^a À l'air libre

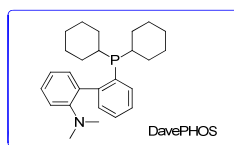
Nous avons par la suite, entrepris d'examiner différents ligands afin de déterminer les conditions de réaction optimales. Un criblage des ligands a permis de constater que les alkylphosphines et les arylphosphines (monodentates ou bidentates) permettent d'accéder au produit biarylé attendu (**4**). Par ailleurs, lorsque nous n'utilisons aucun ligand et ce, même à l'air ambiant, d'excellentes conversions sont tout de même observées (Tableau 3).

Tableau 3. Criblage de différents ligands monodentates et bidentates pour catalyser l'arylation du 2-bromobenzoate d'éthyle.



Entrée	Ligand	Conversion % (RMN ^1H)
1	PCy_3	92
2	PPh_3	87
3	BINAP	91
4	DavePHOS	84
5	—	97
6 ^a	—	97

^a Sous atmosphère normale



Une optimisation non exhaustive de la base, a permis de constater que le carbonate d'argent donne des conversions largement supérieures à celles obtenues avec les autres bases testées (Tableau 4).

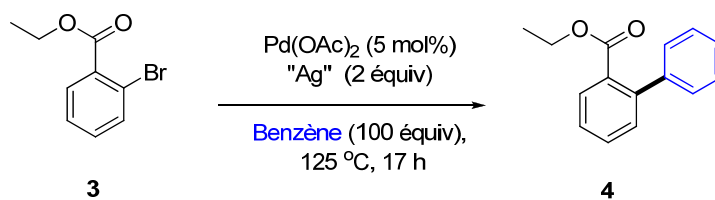
Tableau 4. Optimisation de la base.

CCOC(=O)c1ccccc1Br
 $\xrightarrow[\text{Benzène (100 \text{ \text{equiv}}), 125\text{ }^{\circ}\text{C}, 17\text{ h}}]{\text{Pd(OAc)}_2\text{ (5 mol\%)} \\ \text{Ligand (15 mol\%)} \\ \text{Base (2 \text{equiv})}}$
CCOC(=O)c1ccccc1-c2ccccc2

3 **4**

Entrée	Base	Ligand	Conversion % (RMN ¹ H)
1	Ag ₂ CO ₃	----	97
2	K ₂ CO ₃	----	9
3	K ₂ CO ₃	PCy ₃	12
4	Cs ₂ CO ₃	PCy ₃	0

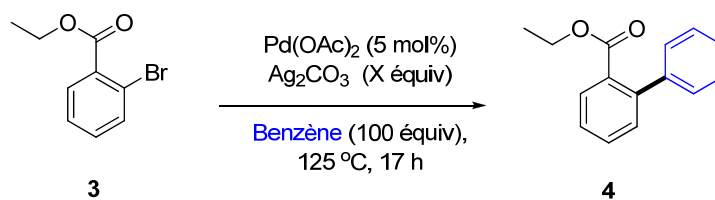
Considérant que l'argent semble jouer un rôle essentiel d'après ces résultats partiels, différentes sources d'argent ont été testées (Tableau 5).

Tableau 5. Optimisation de la source d'argent.

Entrée	"Ag"	Conversion % (RMN ¹ H)
1	Ag ₂ CO ₃	97
2	AgOAc	71
3	AgO	0
4	AgNO ₂	0
5	—	0

À nouveau, parmi les différentes sources d'argent utilisées le Ag₂CO₃ a donné les meilleures conversions.

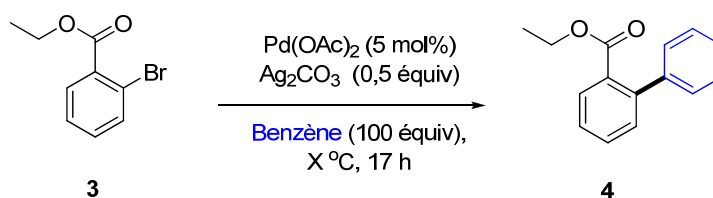
Compte tenu que le carbonate d'argent est demeuré la base optimale parmi celles testées et afin de réduire la quantité métal présent dans le milieu réactionnel, nous avons entrepris de diminuer la quantité du sel d'argent introduite dans le mélange réactionnel (Tableau 6).

Tableau 6. Optimisation de la quantité du sel d'argent.

Entrée	Apport en Ag_2CO_3 (X équiv)	Conversion % (RMN ¹ H)
1	2	97
2	1,5	97
3	1	97
4	0,5	97
5	0,25	53
6	0,1	21

Il s'est avéré qu'une quantité stoechiométrique du carbonate d'argent était suffisante pour accéder efficacement au produit désiré.

Par la suite nous avons essayé d'abaisser la température afin d'adoucir les conditions réactionnelles (Tableau 7).

Tableau 7. Optimisation de la température.

Entrée	Température (X °C)	Conversion % (RMN ¹ H)
1	125	97
2	110	78
3	100	37
4	90	25
5	80	15
6	60	< 1

Le criblage des températures a permis de comprendre que la réaction nécessite beaucoup d'énergie. C'est à 125 °C, que la conversion optimale est observée. Toute diminution de la température conduit à une diminution de la conversion.

Jusqu'à maintenant, les conditions optimales pour réaliser cette transformation sont simples et efficaces (Schéma 35). En utilisant le 2-bromobenzoate d'éthyle en présence de palladium en quantité catalytique et d'une quantité sous-stœchiométrique de carbonate d'argent dans le benzène à l'air ambiant, il a été possible d'isoler le produit d'arylation directe correspondant avec un rendement de 80%.

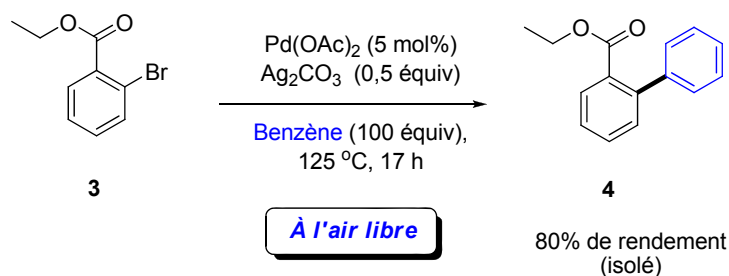


Schéma 35. Conditions réactionnelles optimales de cette étude.

2.4.1 Mécanisme

En se basant sur les évidences expérimentales et en faisant des analogies avec des systèmes similaires de la littérature,^{36,37} nous proposons le cycle catalytique illustré au Schéma 36. Nous postulons que la réaction procède d'abord par le déplacement de un des deux ligands acétates formant ainsi une espèce chargée. Cette étape est suivie d'une addition oxydante du complexe de palladium(II) dans le lien carbone-brome induite par l'argent, qui permet d'affaiblir ce même lien en formant AgBr .³⁸ Puisque le Pd(OAc)_2 catalytique est employé en présence d'une quantité stoechiométrique d'argent sous une atmosphère normale composé d'air, on peut envisager la formation d'un palladium(IV) d'espèce cationique qui serait alors stabilisée par la fonction ester et par le benzène présent

³⁶ (a) Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174. (b) Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173. (c) Stuart, D. S.; Fagnou, K. *Science* **2007**, *316*, 1172. (d) Stuart, D. R.; Villemure, E.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12072. (e) Hull, K. L.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11904. (f) Dwight, T. A.; Rue, N. R.; Charyk, D.; Josselyn, R.; DeBoef, B. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3137. (g) Li, X.; Hewgley, B.; Mulrooney, C. A.; Yang, J.; Kozlowski, M. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5500.

³⁷ (a) Larivée, A.; Mousseau, J. J.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 52. (b) Mousseau, J. J.; Larivée, A.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1641. (c) Mousseau, J. J.; Fortier, A.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2010**, ASAP.

³⁸ Barbe, G.; St-Onge, M.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5497.

en grand excès.^{21,39} Comme le carbonate d'argent est requis pour cette transformation, il est possible de penser qu'il joue un rôle prépondérant dans cette réaction. Tel que discuté précédemment l'argent facilite l'addition oxydante du palladium dans le lien carbone-halogène, alors que le carbonate, présent en quantités sous-stoechiométriques (0,5 équiv), s'implique dans le milieu pour tamponner ce dernier afin de pouvoir régénérer l'anion acétate présent en quantités catalytiques (voir les pKa des espèces impliquées dans le schéma 36). Ce même anion acétate participe à la formation du métallacycle impliqué dans un mécanisme concerté de métallation déprotonation (CMD), étant donné que le Pd(OAc)₂ est la seule source de palladium qui fonctionne efficacement pour cette transformation.⁴⁰ Enfin, l'élimination réductrice conduit à la formation du produit (4). Bien que plusieurs autres expériences seraient nécessaires afin de prouver un tel mécanisme, nous croyons que ce dernier reste possible.

³⁹ Ball, N. D.; Kampf, J. W.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2878.

⁴⁰ Pour des discussions sur les mécanismes CMD voir: (a) Cárdenas, D. J.; Martín- Matute, B.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5033. (b) Garcíá-Cuadrado, D.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1066. (c) Lafrance, M.; Rowley, C. N.; Woo, T. K.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8754. (d) Gorelsky, S. I.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848.

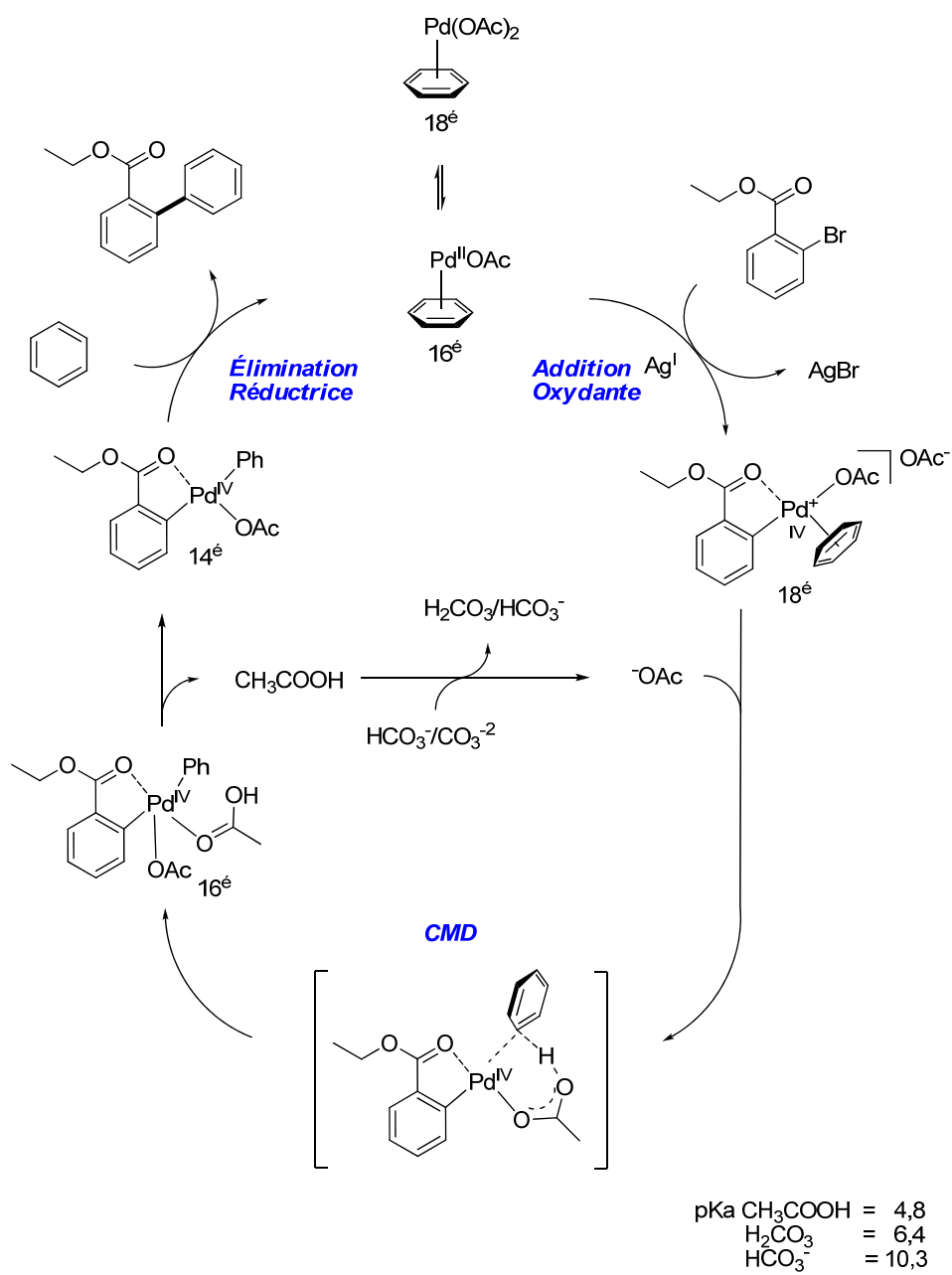


Schéma 36. Mécanisme proposé dans cette transformation catalytique.

2.5 Conclusion

Même si la transformation est très intéressante du point de vue fondamental et par sa simplicité, nous avons cependant pris la décision de réorienter le projet vers l'utilisation de métaux moins dispendieux et moins connus.

Dans le prochain chapitre, nous aborderons l'utilisation de métaux de transitions tels que le nickel et le fer dans le cadre de réactions d'arylation directe.

Chapitre 3: Arylation directe, catalysée par le fer:

Potentiel synthétique et mécanisme.

3.1 La chimie du fer

3.1.1 Introduction

Précédemment dans le mémoire, il a été possible de voir plusieurs exemples tirés de la littérature de réactions de couplage direct catalysées par plusieurs catalyseurs dérivés de métaux de transition différents. Bien que le rhodium, palladium, ruthénium et le nickel aient prouvé leur efficacité dans de telles transformations, le développement de nouveaux catalyseurs, peu coûteux et écologiques pour la formation de liens carbone-carbone demeure un grand défi. Récemment le fer a émergé comme étant un élément de transition prometteur permettant d'assister et même de catalyser certaines réactions de formation de liens carbone-carbone. Son faible coût et sa faible toxicité font de cet élément une option très intéressante aussi bien en chimie académique qu'industrielle.⁴¹

3.1.2 Les propriétés générales du fer

Le fer est un membre de la famille VIII du tableau périodique, son électronégativité se chiffre à 1,83 comparativement à 2,20 pour le palladium et l'hydrogène et de 2,55 pour le carbone. Le fer est paramagnétique et sa configuration électronique est $[\text{Ar}] 3d^6 4s^2$.

Il existe à de bas et de très élevés degrés d'oxydation passant par Fe(II), Fe(0), Fe(I), Fe(II), Fe(III), Fe(IV), Fe(V) et Fe(VI). Ces différents degrés d'oxydation et donc les différentes géométries possibles de telles espèces (sphère de coordination), font du fer un

⁴¹ (a) Norinder, J.; Matsumoto, A.; Yoshikai, N.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5858. (b) Yoshikai, N.; Matsumoto, A.; Norinder, J.; Nakamura, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2925. (c) Bolm, C.; Legros, J.; Le Paih, J.; Zani, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217. (d) Fürstner, A.; Martin, R. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 624. (e) *Iron Catalysis in Organic Chemistry: Reactions and Applications*; Plietker, B., Ed.; Wiley- VCH: Weinheim, 2008. (f) Correa, A.; Manchenõ, O. G.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1108. (g) Sherry, B. D.; Fürstner, A. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1500. (h) Sarhan, A. A. O.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2730.

candidat idéal pour les réactions de couplage. De plus, il est non toxique et peu coûteux. En outre, à certains degrés d'oxydation, il demeure stable à l'air ambiant ce qui est intéressant d'un point de vue pratique.

3.1.3 Réactions de couplage catalysées par le fer

3.1.3.1 Couplage croisé de Kochi

Kochi a été le premier à avoir rapporté une réaction catalysée par le fer.⁴² Il s'agissait en fait d'un couplage croisé impliquant un Grignard et un halogénure vinylique (Schéma 37).

$$\text{RMgBr} + \text{R'Br} \xrightarrow[0^\circ\text{C à t.p.}]{\text{FeCl}_3 \text{ (x mol\%)}} \text{R-R'}$$

RMgBr	R'Br (excès)	FeCl ₃ (x mol %)	Produit	rendement (%)
CH ₃ (CH ₂) ₅ MgBr	CH ₂ =CHBr	5%		83
CH ₂ =CH(CH ₂) ₄ MgBr	CH ₂ =CHBr	5%		64
CH ₃ (CH ₂) ₅ MgBr	CH ₃ CH=CHBr ^a	10%		67 ^b

^a 70:30 mélange de *cis*- et *trans*-1-bromopropène.

^b 53:47 mélange de *cis*- et *trans*-2-nonène.

Schéma 37. Formation de liens carbone-carbone par couplage croisé catalysé par le fer.

Kochi a également été un des premiers à proposer un mécanisme pour une telle transformation (Schéma 38).⁴³ Dans la première étape, le Fe(III) se fait réduire en Fe(I) par un le réactif de Grignard en excès, qui ensuite fait une addition oxydante dans le lien carbone-halogène. Dès lors, un autre équivalent d'organomagnésien peut faire la transméallation avec l'intermédiaire de bromure de vinyl-Fe(III) et suite à l'élimination réductrice, obtenir le produit attendu et régénérer le catalyseur Fe(I) actif.

⁴² Tamura, M.; Kochi, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1487

⁴³ (a) Smith, R.S. M. Kochi, J. *J. Org. Chem.* **1975**, *41*, 1976. (b) Kochi, J. K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 11.

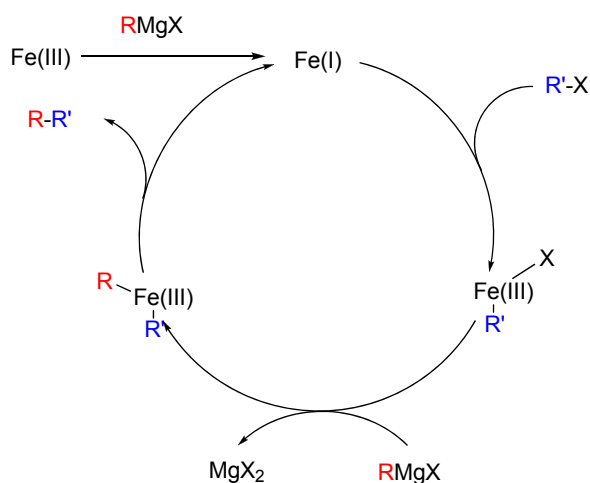


Schéma 38. Cycle catalytique proposé par Kochi.

3.1.3.2 Couplage croisé de Fürstner

Dans les années 2000, Fürstner s'est approprié le domaine de recherche des couplages croisés entre des halogénures d'aryles et des réactifs de Grignard catalysés au fer en développant plusieurs méthodologies et en proposant un autre mécanisme pour cette transformation.⁴⁴ En effet, ils ont démontré que le chlorure ferreux (FeCl_2) catalyse la formation de liens C-Mg par la formation préalable d'un catalyseur hypervalent formé *in situ* (Schéma 39) Ce processus est fondamentalement différent de ce qui avait été proposé auparavant. Suivant les pas de Kochi, plusieurs méthodologies (Schéma 40), basées sur le fait que ce serait l'agrégat de fer $[\{\text{Fe}(\text{MgX})_2\}_n]$ qui est l'espèce catalytique active, ont été développées. (Schéma 41). Avec cette approche, la réactivité du (des) système(s) est augmentée puisque qu'on procède à la formation d'une espèce Fe(-II), beaucoup plus nucléophile.

⁴⁴ (a) Fürstner A.; Leitner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 609. (b) Fürstner A.; Leitner, A. Mendez M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13856. (c) Scheiper, B.; Bonnekessel, M.; Krause, H.; Fürstner A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3943. (d) Ruben, M.; Fürstner, A.; Leitner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3955

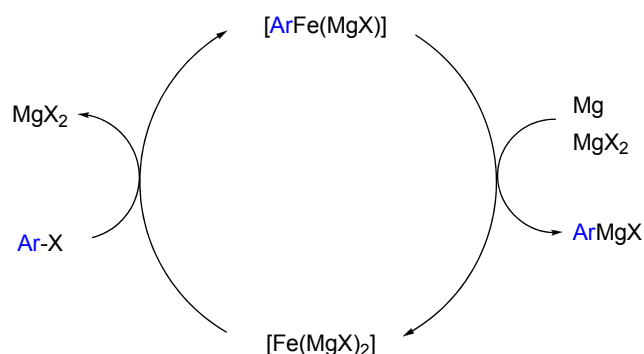


Schéma 39. Mécanisme de la formation d'espèces fer-magnésium et leurs rôles dans la formation catalytique de réactifs de Grignard.

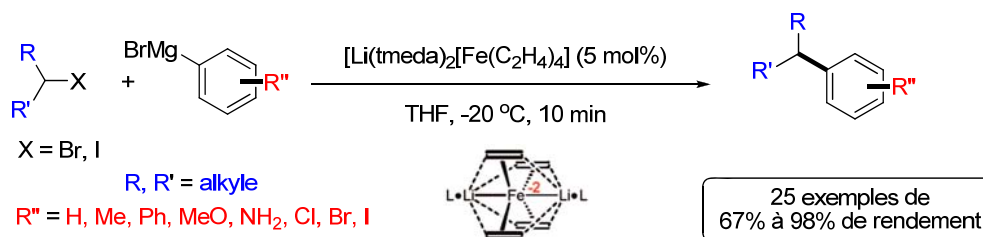
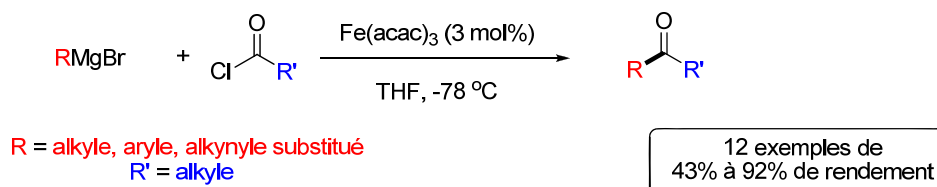
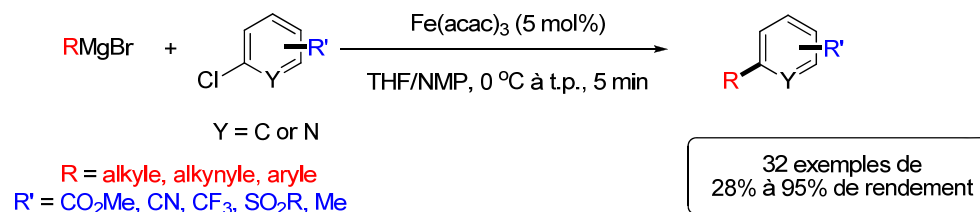


Schéma 40. Exemples de méthodologies de couplages croisés catalysées par le fer développées par Fürstner.

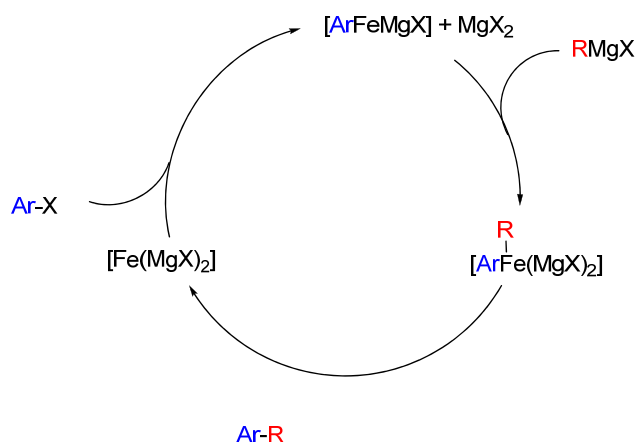


Schéma 41. Scénario possible pour le couplage croisé d'halogénures d'aryles avec des Grignard d'alkyles tel que proposé par Fürstner.

Les couplages croisés catalysés au fer sont très efficaces, peu dispendieux et très intéressants du point de vue fondamental. On peut donc se demander s'il est possible d'appliquer ce concept à l'arylation directe.

3.2 Couplage direct assisté ou catalysé par le fer

À ce jour, la littérature ne dispose que de peu d'exemples reliés aux réactions d'arylation directe catalysées par le fer. Cependant, quelques groupes de recherche, notamment ceux des groupes des professeurs Yu et Nakamura, ont contribué de façon très significative aux avancées dans ce champs d'intérêt.

3.2.1 Couplage direct du benzène et d'arènes non activées assisté par le fer

Yu a rapporté en 2008 une méthodologie très intéressante pour synthétiser le motif biaryle.⁴⁵ En fait, il réalise le couplage du benzène et d'acides boroniques peu dispendieux et

⁴⁵ Wen, J.; Zhang, J.; Chen, S.-Y.; Li, J.; Yu, X.-Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 8897.

écologiques assisté par le fer. Il utilise ce dernier en quantités stoechiométriques, avec l'aide d'un ligand dénommé cyclen ou 1,4,7,10-tetraazacyclododecane (Schéma 42).

La réaction est certes écologique, mais l'utilisation du fer et du cyclen (qui est très dispendieux en quantités stoechiométriques), la rend moins attrayante. De plus, la méthode n'est pas très générale car elle est incompatible avec pratiquement tout genre de fonctionnalités sur l'aryle portant l'acide boronique. Aussi, les conditions réactionnelles ne semblent pas tolérer l'encombrement stérique. En effet, seul des traces de produit sont obtenues lors de la présence d'un groupement en position 2. L'arylation de dérivés du benzène est également possible si on chauffe à 110 °C. Bien que limitée, l'étendue de cette réaction est quand même intéressante. (Schéma 42 et 43).

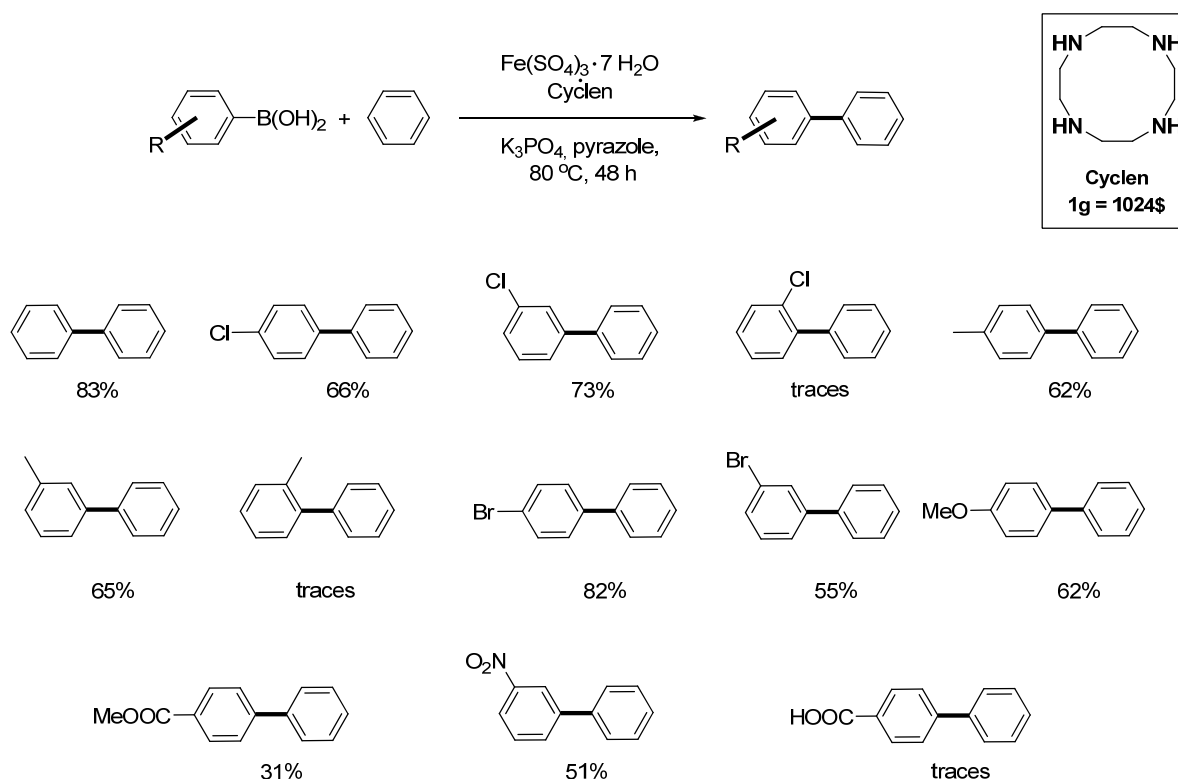


Schéma 42. Étendue de la réaction pour le couplage direct du benzène.

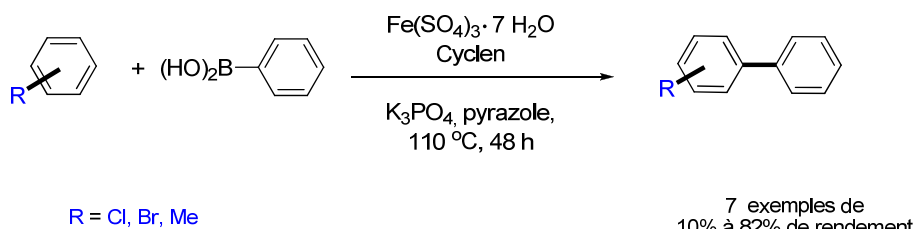


Schéma 43. Étendue de la réaction pour le couplage direct de dérivés du benzène.

L'étude de l'effet isotopique a démontré que le clivage du lien C-H était l'étape lente ou déterminante du système. Fait intéressant, l'ajout de TEMPO 20 mol%, n'a pas inhibé la réaction, ce qui suggère que le mécanisme n'est pas radicalaire.

3.2.1 Couplage direct dirigé de Nakamura, catalysé par le fer

Nakamura a récemment fait la description d'une élégante méthode où il utilise un catalyseur de fer pour réaliser une réaction d'arylation directe. Cependant, les inconvénients de cette contribution sont que la méthodologie requiert non seulement un groupement directeur, mais aussi un grand excès de réactif de Grignard et de ZnCl_2 . La présence d'un composé chloré, le 1,2-dichloro-2-méthylpropane, est également nécessaire au bon fonctionnement de la réaction. Cependant, l'étendue de la méthode est considérable et les rendements obtenus sont impressionnants (Schéma 44).⁴⁶

⁴⁶ (a) Norinder, J.; Matsumoto, A.; Yoshikai, N.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5858. (b) Yoshikai, N.; Matsumoto, A.; Norinder, J.; Nakamura, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2925.

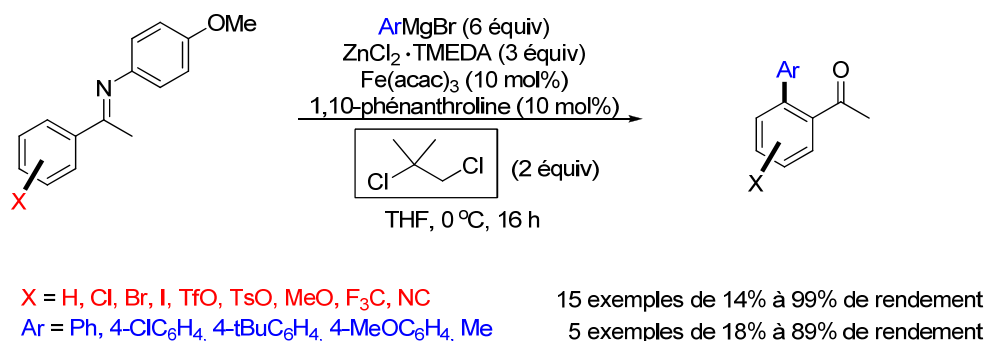
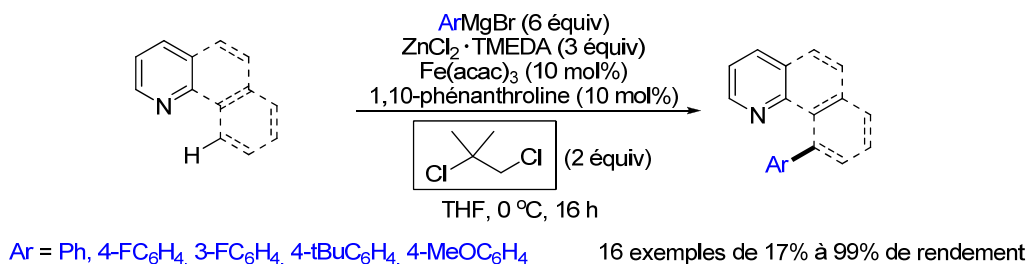


Schéma 44. Réactions d'arylations directes dirigées catalysées au fer de Nakamura.

3.3 Historique du couplage direct dans le groupe Charette

Dans notre groupe, nous nous sommes intéressés aux aryations directes surtout en ce qui concernait le motif pyridine et ses dérivés. Nous avons publié différents types de fonctionnalisation de *N*-acyl-*N*-iminopyridinium. De plus, dans ces efforts constants pour augmenter l'efficacité des transformations, nous avons développé des méthodologies plus directes (moins d'étapes) et modifié, au fil du temps, la nature des catalyseurs (Schéma 45).⁴⁷

⁴⁷ (a) Larivée, A.; Mousseau, J. J.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 52. (b) Mousseau, J. J.; Larivée, A.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1641. (c) Mousseau, J. J.; Fortier, A.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 516. (d) Mousseau, J. J.; Bull, J. A.; Charette, A. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1115.

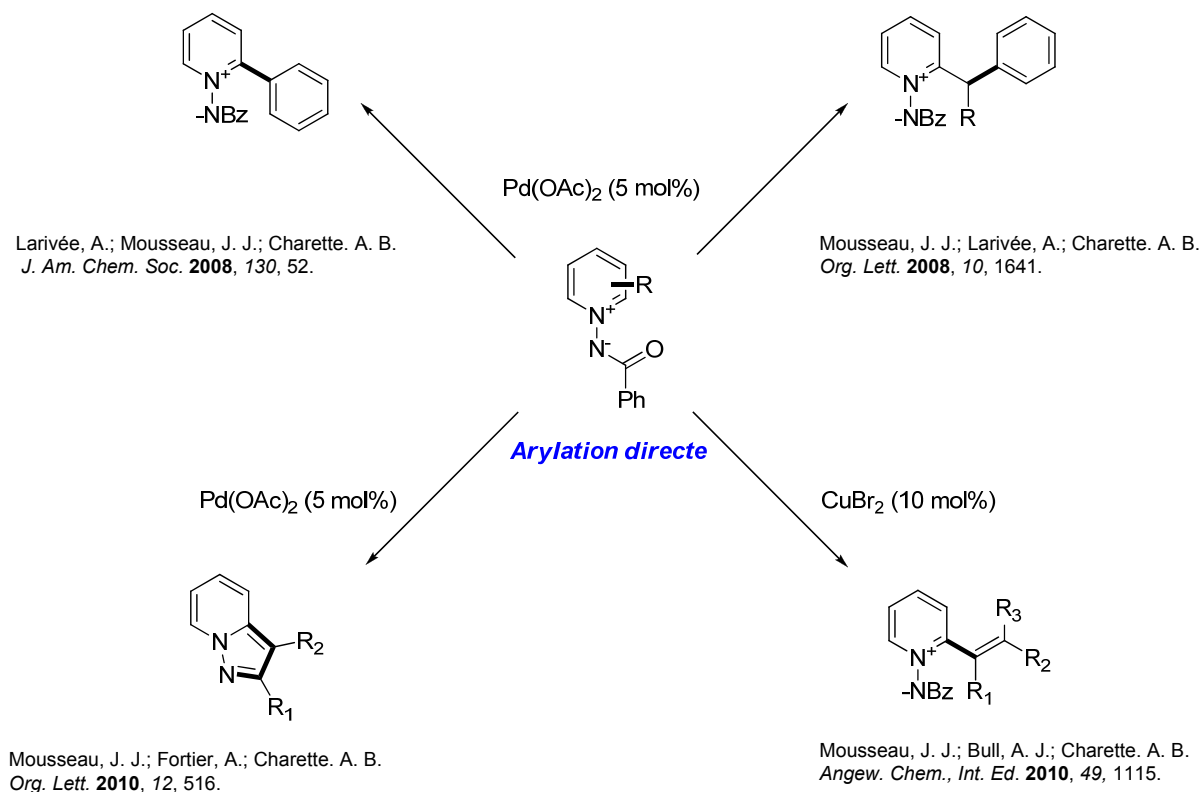


Schéma 45. Travaux concernant l'arylation directe dans le groupe Charette.

Notre groupe possède déjà de l'expérience dans le domaine de l'activation C-H dirigée, avec des systèmes développés utilisant le palladium ou le cuivre. Nous nous sommes donc concentrés sur le développement de nouvelles réactions impliquant des substrats sans groupements directeurs. Nous voulions également utiliser des catalyseurs dérivés de métaux de transition moins coûteux. De par ce que nous avons appris avec le palladium (chapitre 2-section 2.4) et inspiré par les travaux de Gregory Fu sur les couplages croisés de Suzuki (Schéma 46),⁴⁸ nous avons donc commencé notre exploration en utilisant le même système qu'au chapitre 2 (Schéma 47) mais avec le nickel.

⁴⁸ (a) Zhou, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1340-1341. (b) Gonzalez-Bobes, F; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5360.

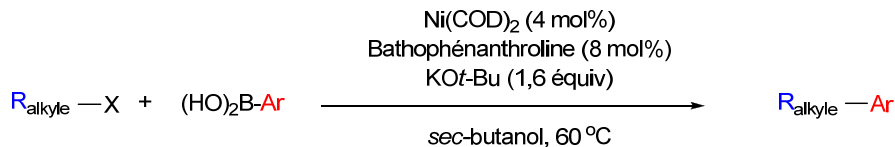


Schéma 46. Couplage croisé de Suzuki développé par Fu.

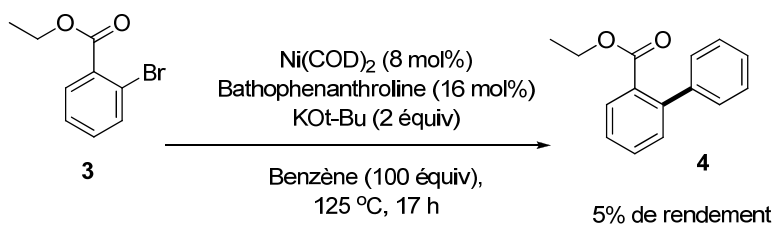


Schéma 47. Arylation directe dirigée catalysée par le nickel.

En étudiant de plus près la réaction par GC/MS, (réaction réalisée dans le benzène deutéré) nous nous sommes rendu compte de nous avons le benzène comme produit majoritaire, qui était en fait le produit de décarboxylation^{35,49} et de protonolyse.

Nous avons donc retiré le groupement directeur afin de supprimer la réaction secondaire de décarboxylation et nous avons soumis notre nouveau substrat, le 4-bromotoluène aux mêmes conditions réactionnelles. La réaction a fonctionné avec un rendement de 66%. Heureux de ce résultat nous avons développé une méthode de quantification GC/MS et nous avons débuté l'optimisation du système (Schéma 48). Cependant, entre-temps le groupe de Yamakawa ont rapporté une réaction semblable (chapitre 1-section 1.4.3.3).³⁸ Nous avons donc entrepris de réorienter le projet en utilisant d'autres métaux encore moins dispendieux et cette fois moins toxiques. Nous avons envisagé, connaissant les travaux réalisés sur le fer jusqu'à maintenant,^{43,44} qu'il serait peut-être possible d'effectuer cette même transformation à l'aide d'un sel de fer (Tableau 8).

⁴⁹ (a) Li, Z.; Zhang, S.-L.; Fu, Y.; Guo, Q.-X.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 5360. (b) Kajita, Y.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 17226

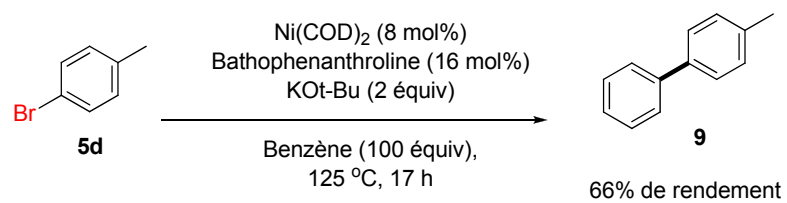


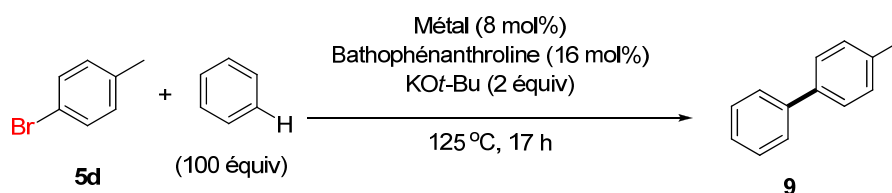
Schéma 48. Arylation directe non dirigée catalysée par le nickel.

3.4 Résultats

Nous avons testé une des sources de fer les plus utilisées dans les couplages croisés catalytiques. Comparativement à la réaction employant le nickel, le fer donnait de moins bons résultats, mais tout de même une réactivité assez intéressante pour poursuivre l'optimisation avec ce dernier (Tableau 8).

3.4.1 Optimisation

Tableau 8. Comparaison de la réactivité catalytique du nickel par rapport à celle du fer.



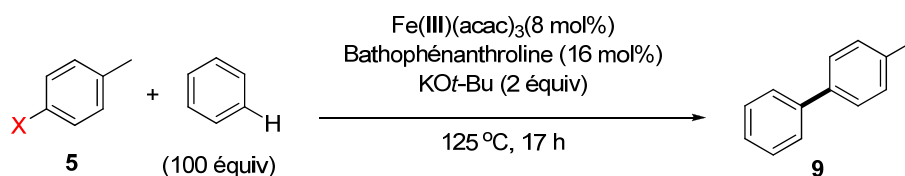
Entrée	Métal	Rendement (%) ^a
1	Ni(II)(acac) ₂	31
2	Ni(II)I ₂	41
3	Ni(II)Br ₂	30
4	Ni(II)Cl ₂ DPPE	19
5	Ni(0)(COD) ₂	66
6	Fe(III)(acac) ₃	28

^a Rendement par GC/MS calculé avec un standard interne

Avec cette transformation catalysée par le fer en main, nous avons poursuivi l'optimisation de la réaction en regardant immédiatement du côté de l'halogénure utilisé. Compte tenu la faiblesse relative du lien C-I par rapport au lien C-Br, nous avons envisagé

que les iodures d'aryles pourraient être des partenaires de couplage idéaux.³⁹ Nous les avons donc essayés dans notre transformation et ceci s'est avéré bénéfique (Tableau 9).

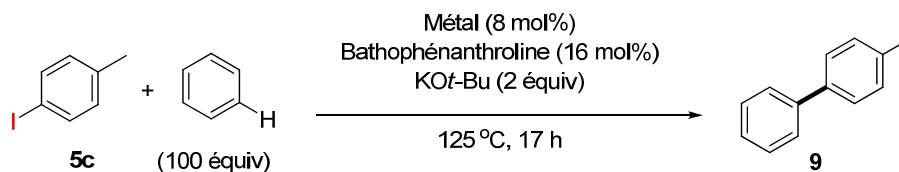
Tableau 9. Optimisation de l'halogénure d'aryle.



Entrée	X	Rendement (%) ^a
1	Br	28
2	I	58

^a Rendement par GC/MS calculé avec un standard interne

Nous avons ensuite entrepris d'optimiser la source de fer par l'essai de différents sels métalliques pour catalyser la réaction (Tableau 10).

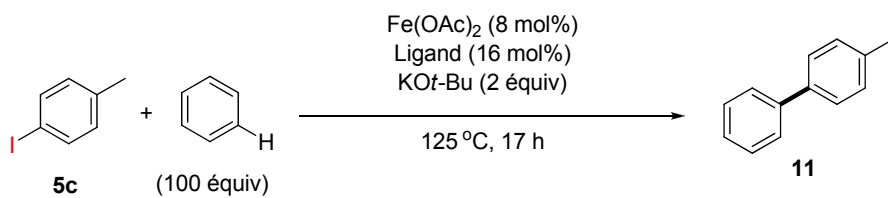
Tableau 10. Optimisation de la source métallique de fer.

Entrée	Métal	Rendement (%) ^a
1	Fe(II)(OAc) ₂ (97%) ^b	63
2	Fe(II)(OAc) ₂ (99,995%) ^b	65
3	Fe(III)(Cl) ₃	41
4	Fe(II)(Cl) ₂	28
5	Fe(II)(SO ₄) ₃ ·7H ₂ O	1
6	Fe(II)(Phtalocyanine)	37
7	Fe(III)(acac) ₃	58

^a Rendement par GC/MS calculé avec un standard interne^b Pureté du métal

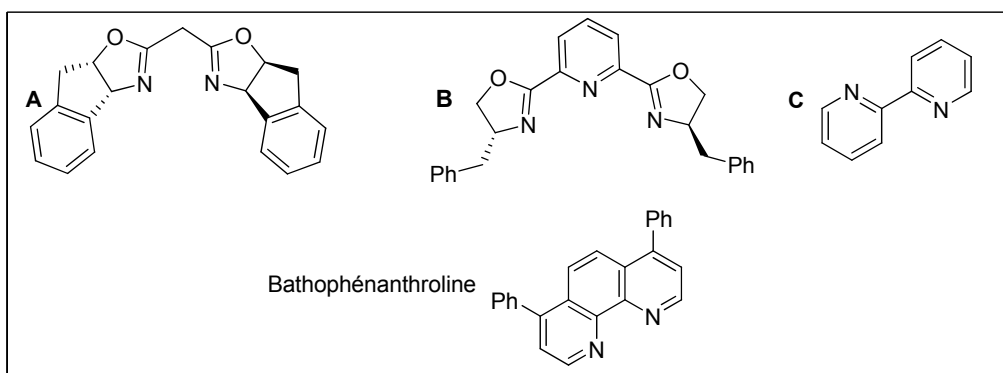
L'optimisation de la source de fer utilisée a permis quant à elle d'améliorer nos rendements. Bien que l'acétate de fer (Fe(OAc)₂) 99,995% ait semblé plus efficace que l'acétate de fer (Fe(OAc)₂) 97%, nous avons continué l'optimisation avec ce dernier car il est beaucoup moins dispendieux.

Afin de compléter notre étude, nous avons entrepris d'examiner différents ligands afin de déterminer les conditions de réaction optimales. L'examen des ligands monodentates a permis de constater que seules les alkylphosphines permettent d'accéder au produit arylé attendu (9). Pour les ligands bidentates, les meilleurs résultats sont obtenus lors de l'utilisation de la bathophénanthroline. (Tableau 11).

Tableau 11. Optimisation du ligand.

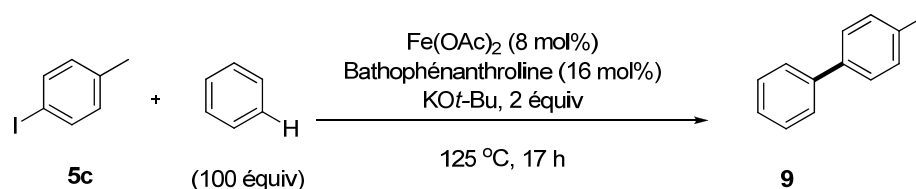
Entrée	Ligand	Rendement (%) ^a
1	Sans Ligand	22
2	PPh ₃	5
3	<i>t</i> -Bu ₃ P	20
4	Pyridine (40 mol%)	38
5	DMEDA	21
6	TMEDA	28
7	DavePHOS	32
8	1,10-phénanthroline	59
9	Bathophénanthroline	63
10	A (BOX)	12
11	B (PyBOX)	38
12	C (BiPy)	35

^a Rendement par GC/MS calculé avec un standard interne



Après avoir essayé à maintes reprises de synthétiser le catalyseur qui pourrait être impliqué dans la transformation, nous avons réalisé que la couleur du mélange tournait au rouge lorsque nous agitions vigoureusement le milieu réactionnel à température ambiante. Il s'avère que la bathophénanthroline est souvent utilisée en chimie analytique comme indicateur de la présence de Fe(II). Cette observation est en quelque sorte directement reliée à la formation du complexe. Nous avons donc raisonné que peut-être, dans notre réaction, la préformation du complexe est essentielle. Nous avons par la suite porté notre attention à la manière dont nous préparons nos réactions. Nous avons donc préparé nos réactions et nous les avons laissées agiter vigoureusement à température ambiante, pendant différents laps de temps, avant de les transférer dans le bain d'huile préchauffé à 125 °C (Tableau 12).

Tableau 12 Optimisation du temps de préformation du ligand.

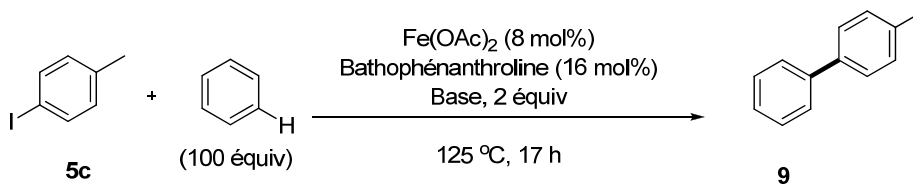


Entrée	Agitation à tp (minutes)	Rendement (%) ^a
1	0	40
2	5	58
3	15	72
4	20	79
5	30	72

^a Rendement par GC/MS calculé avec un standard interne

La préformation du catalyseur s'est avérée très importante puisque le rendement a été amélioré de ~20%.

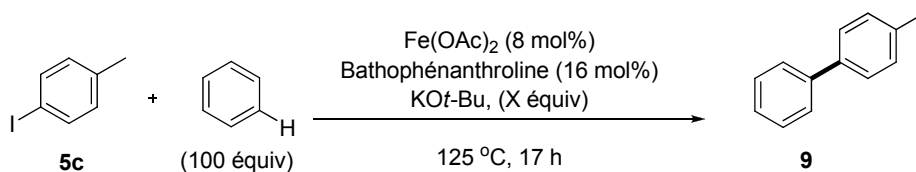
Une optimisation non exhaustive de la base utilisée dans cette réaction a permis de constater que le *tert*-butoxide de potassium donne des rendements supérieurs à ceux obtenus avec les autres bases testées. Par ailleurs, l'utilisation de bases fortes et très solubles telles que KHMDS ou NaHMDS sont favorables à la réaction. (Tableau 13).

Tableau 13. Optimisation de la base.

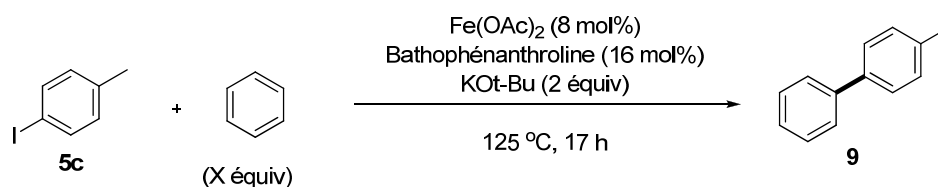
Entrée	Base	Rendement (%) ^a
1	Sans base	1
2	Cs_2CO_3	1
3	<i>t</i> -BuOLi	6
4	<i>t</i> -BuONa	24
5	MeONa	12
6	LiHMDS	27
7	NaHMDS	70
8	KHMDS	75
9 ^a	<i>t</i> -BuOK	79

^a Rendement par GC/MS calculé avec un standard interne

Avec ce résultat en main, nous avons étudié la quantité de base nécessaire au bon fonctionnement de la transformation (Tableau 14) et s'il était possible de diminuer la quantité de benzène dans le système (Tableau 15).

Tableau 14. Effet de la quantité de *tert*-butoxide de potassium sur les rendements.

Entrée	KOt-Bu (X équiv)	Rendement (%) ^a
1	0,5	6
2	1	36
3	2	86
4	3	12

^a Rendement par GC/MS calculé avec un standard interne**Tableau 15.** Effet de la concentration sur les rendements.

Entrée	Benzène (X équiv)	Rendement (%) ^a
1	30	44
2	50	55
3	100	86

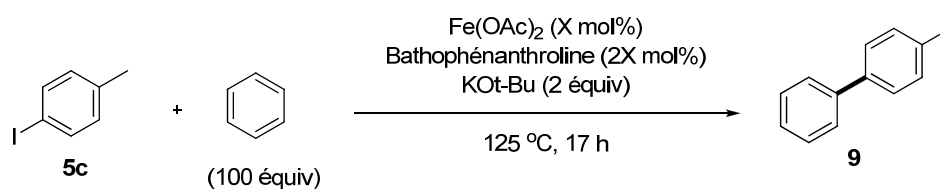
^a Rendement par GC/MS calculé avec un standard interne

La quantité de base optimale est de 2 équivalents et pour la quantité de benzène, sous la barre des 100 équivalents, les rendements commencent à chuter. De plus, on peut

s'apercevoir que la réaction devient de moins en moins propre à mesure qu'on augmente la concentration de la réaction sur les chromatogrammes fournis par le GC/MS.

Nous avons ensuite cherché à savoir quel était l'effet de la modification de la quantité du catalyseur sur les rendements (Tableau 16).

Tableau 16. Effet de la quantité du catalyseur sur les rendements.

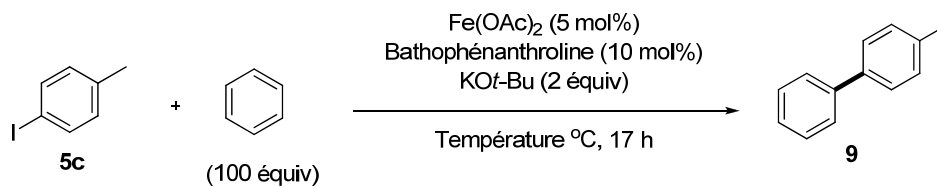


Entrée	$\text{Fe}(\text{OAc})_2$ (X mol%)	Rendement (%) ^a
1	0	0
2	0,5	76
3	1	77
4	2	80
5	5	88

^a Rendement par GC/MS calculé avec un standard interne

À notre grande surprise, la quantité de catalyseur a pu être réduite à 0,5 mol% et encore donner des rendements très intéressants. Cependant, notre meilleur résultat a été atteint avec 5 mol% de $\text{Fe}(\text{OAc})_2$ (88% de rendement). Nous avons décidé de continuer notre optimisation avec ces quantités.

Nous avons ensuite tenté de savoir s'il serait possible d'abaisser la température du système afin de rendre les conditions plus douces (Tableau 17).

Tableau 17. Effet de la variation de la température sur les rendements.

Entrée	Température (°C)	Rendement (%) ^a
1	t.a.	20 (51) ^b
2	40	53
3	50	62
4	60	69
5	70	75
6	80	88
7	115	90
8	125	89

^a Rendement par GC/MS calculé avec un standard interne^b Réaction faite pendant 60 h au lieu de 17 h

Nous avons vraiment été surpris de constater que la réaction se produisait à température ambiante avec des rendements intéressants. À la lumière de ces résultats, nous avons choisi de continuer avec 80 °C, ce qui donnait approximativement les mêmes rendements qu'à des températures plus élevées.

À la lumière des précédents résultats, nous nous sommes tournés vers l'étude du profil de cette réaction selon le temps de réaction (Figure 7).

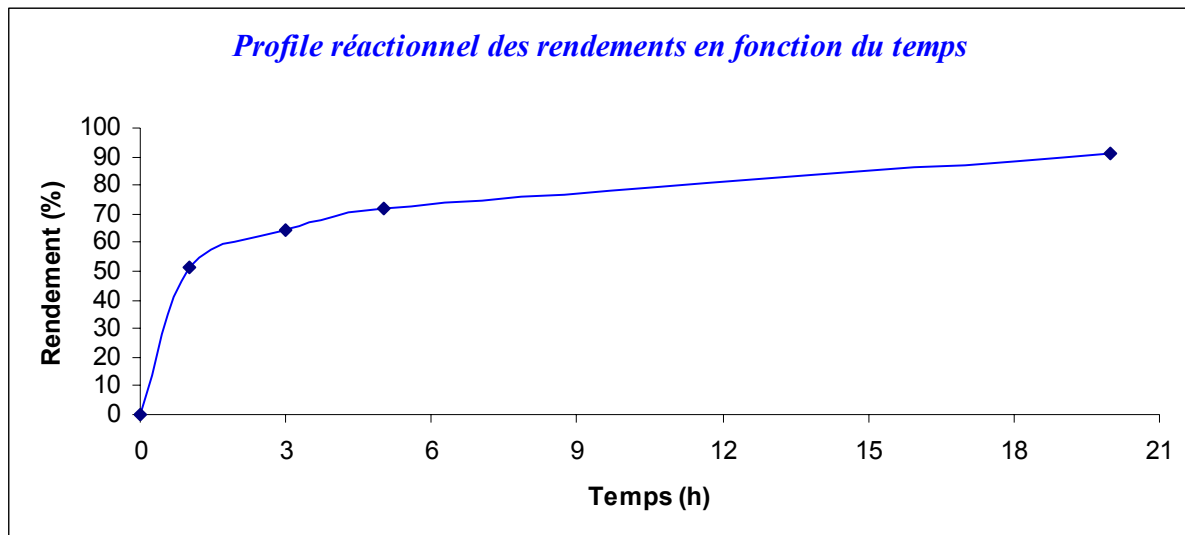


Figure 5. Variation du rendement en fonction du temps réactionnel (rendements GC/MS).

Il est intéressant de constater qu'après la première heure la réaction produit déjà 52% du produit désiré. Ensuite la transformation est plus lente, cette observation peut être reliée à la diminution des chances statistiques que possède le composé de départ de rencontrer le catalyseur à mesure que la concentration de ce dernier (composé de départ) diminue dans le milieu réactionnel. Donc le temps est une variable très importante dans cette transformation.

3.4.2 Étendue

Avec les conditions optimales en main, nous avons exploré l'étendue de notre méthode. Pour ce faire, nous avons utilisé des iodures d'aryles disponibles commercialement comme partenaires de couplage avec le benzène. Heureusement, la réaction est très générale.

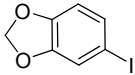
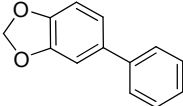
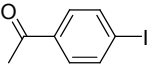
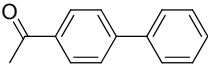
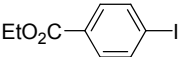
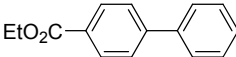
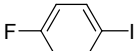
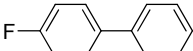
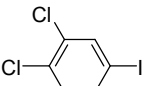
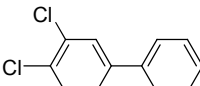

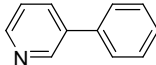

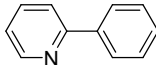

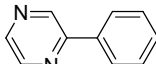
Tableau 18. Arylation directe du benzène avec différents iodures d'aryles catalysée par le fer

$\text{R-C}_6\text{H}_4\text{-I} + \text{H-C}_6\text{H}_5 \xrightarrow[\text{80 } ^\circ\text{C, 20 h}]{\text{Fe(OAc)}_2 \text{ (5 mol \%), Bathophénanthroline (10 mol \%), KOt-Bu (2 \text{ \text{equiv}})}} \text{R-C}_6\text{H}_4\text{-C}_6\text{H}_5$

(100 équiv)

Entrées	iodure d'aryle	produit	Rendement (%) ^a
1	 5a	 7	89
2	 5b	 8	60
3	 5c	 9	86
4	 5d	 9	46
5 ^b	 5e	 10	80
6	 5f	 11	93 (51) ^c
7	 5e	 12	88

^a Rendement isolé. ^b Réaction réalisée à 125 °C. ^c Réaction réalisée à t.a. pendant 60 h. ^d Réaction réalisée à 90 °C.

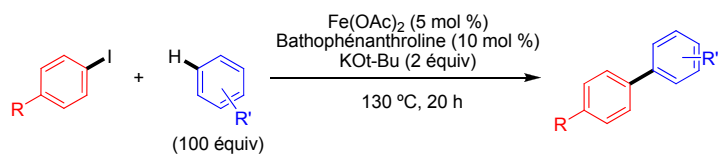
Entrées	Iodure d'aryle	Produit	Rendement (%) ^a
8	 5f	 13	72
9 ^d	 5g	 14	69
10	 5h	 15	40
11	 5i	 16	86
12	 5j	 17	53
13	 5k	 18	85
14	 5l	 19	85
15	 5m	 20	79

^a Rendement isolé. ^b Réaction réalisée à 125 °C. ^c Réaction réalisée à t.a. pendant 60 h. ^d Réaction réalisée à 90 °C.

La transformation procède proprement et les biaryles ont été obtenus avec des rendements allant de moyens à excellents (Tableau 18). Les iodures d'aryle non substitués réagissent facilement avec de bons à excellents rendements (entrées 1, 2). Le 4-iodotoluène subit aisément les conditions réactionnelles afin d'obtenir le produit, alors que le 4-bromotoluène (entrée 4) s'est avéré beaucoup moins réactif. Le 4-chlorotoluène, quant à lui, ne réagit simplement pas, présumément à cause de la force de la liaison C-Cl trop importante. Le 2-iodotoluène a donné un très bon rendement lorsque la température de la réaction était à 125 °C (entrée 5). Les iodures d'aryles riches en électrons sont d'efficaces partenaires de couplage (entrées 6-8). Ces espèces se sont montrées réactives à température ambiante conduisant au produit biarylé avec un rendement moyen dans un temps de réaction prolongé. Les iodo-aryles pauvres en électrons peuvent aussi être convertis en produits biarylés, cependant avec de plus faibles rendements (entrées 9-10). Même les iodures ayant des centres énolisables réagissent sous ces conditions et peuvent conduire au produit biarylé (entrée 9). Notre méthodologie est aussi très chimiosélective, réagissant préférentiellement avec les iodures plutôt que les chlorures ou les fluorures (entrées 11-12).⁵⁰

⁵⁰ Vallée, F.; Mousseau, J. J.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1514.

Tableau 19. Arylation directe de dérivés aromatiques avec différents iodures d'aryles riches en électrons catalysée par le fer.



Entrées	Iodure d'aryle	Aromatique	Produit	Rendement (%) ^a
1			 $o = 3.1$ $m = 1.9$ $p = 1.0$	50 ^b
2			 $o = 1.0$ $m = 1.4$ $p = 2.0$	28 ^b
3				81
4				63
5 ^b				54
6				41

^a Rendement isolé. ^b Rendement global comprenant les trois régioisomères.

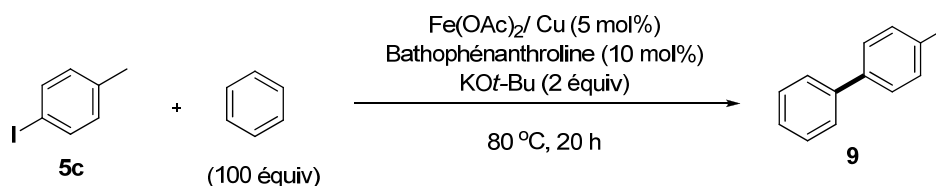
Ensuite nous avons examiné le couplage de différents dérivés aromatiques. Ils se combinent avec les iodures d'aryles pour mener à la formation du produit biarylé correspondant avec des rendements modérés à bons (Tableau 19). Le toluène conduit à un mélange de régioisomères favorisant la position *ortho*-, puis *meta*- et finalement la position *para*- avec un rendement global modéré (entrée 1). Le PhTMS réagit lui aussi de façon à donner un mélange de régioisomères favorisant la position *para*-, puis *meta*- et finalement *ortho*- avec un faible rendement (entrée 2). Le *para*-xylène s'est montré très réactif fournissant le produit attendu avec 81 % de rendement (entrée 3). De façon intéressante, le produit encombré stériquement **21d**, a réagit avec **5c** afin de mener à la formation de **25** avec un rendement modéré (entrée 4). Finalement, même **21e** a réagit avec **5c** et **5f** menant à la formation des produits correspondant avec des rendements modérés.⁴⁸

3.4.3 Mécanisme

3.4.3.1 Le rôle des contaminants dans les réactions catalysées au fer

Récemment Buchwald et Bolm ont rapporté que certaines de leurs propres réactions catalysées par FeCl₃, seraient positivement affectées par des quantités, à l'état de traces, de d'autres métaux plus particulièrement le cuivre.⁵¹ Sachant cela, le Fe(OAc)₂ a été examiné dans le couplage direct du 4-iodotoluène avec le benzène et nous avons investigué à savoir si une quantité catalytique de cuivre pourrait influencer la réaction (Tableau 21). Le cuivre(I) et le cuivre (II) se sont montrés inefficaces pour catalyser la réaction (entrées 3, 4). De plus l'utilisation du fer en conjonction avec les deux sources de cuivre possibles s'est montré néfaste à la transformation, menant à 57% et 48% de rendement avec respectivement le CuOAc et le Cu(OAc)₂ (entrées 5, 6).⁴⁸ Ces résultats ont suggéré que la présence de cuivre n'est pas responsable de la réactivité. Au contraire, l'utilisation de Fe(OAc)₂ ayant une pureté de 99,995% (entrée 1), a mené à un meilleur rendement comparativement à la source de Fe(OAc)₂ de pureté 97% utilisée (entrée 2).

⁵¹ Buchwald, S. L.; Bolm, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5586.

Tableau 20. Arylation directe en présence de catalyseurs de fer et de cuivre.

Entrée	Catalyseur	Pureté [%]	Provenance commerciale	Rendement (%) ^a
1	$\text{Fe}(\text{OAc})_2$	99,995	Aldrich	98 (87) ^b
2	$\text{Fe}(\text{OAc})_2$	97	Strem	91
3	CuOAc	99	Strem	6
4	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	97	Strem	9
5	$\text{Fe}(\text{OAc})_2 + \text{Cu}(\text{OAc})$	99,995 99	Aldrich Strem	57
6	$\text{Fe}(\text{OAc})_2 + \text{Cu}(\text{OAc})_2$	99,995 97	Aldrich Strem	48

^a Rendement par GC/MS calculé avec un standard interne. ^b Rendement isolé.

3.4.3.2 L'effet cinétique isotopique

Afin de mieux comprendre le mécanisme de cette réaction, nous avons mesuré l'effet cinétique isotopique de la réaction (Schéma 49). Un ratio de 1,04 a été calculé, ce qui suggère que la rupture du lien C-H dans le mécanisme réactionnel n'est pas l'étape limitante du système. Ceci nous a surpris et nous a conduit à l'hypothèse qu'un chemin radicalaire pour cette transformation pourrait être considéré. En effet, de tels mécanismes sont connus comme ayant de faibles valeurs d'effet cinétique isotopique.⁵²

⁵²Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A. *Modern Physical Organic Chemistry*; University Science Books: Sausalito, CA, 2006.

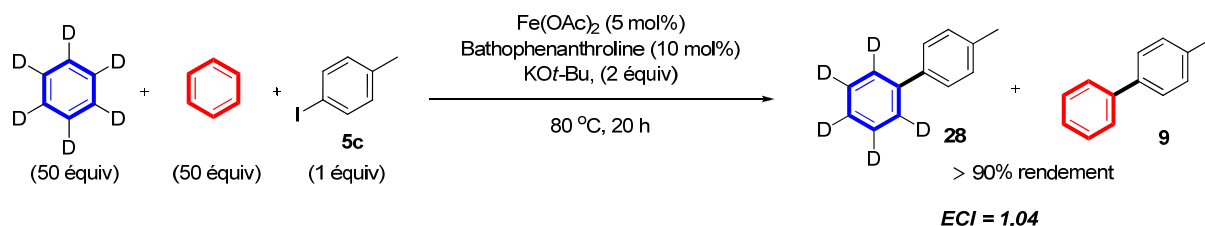
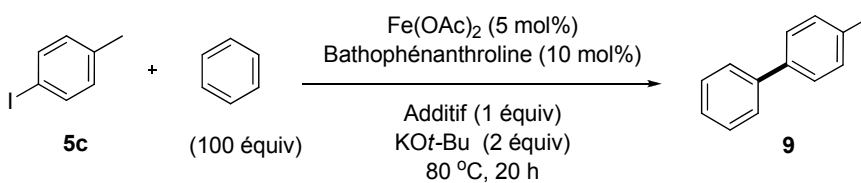


Schéma 49. Effet cinétique isotopique.

3.4.3.3 Investigation de la nature du mécanisme

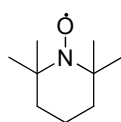
Afin de vérifier cette éventualité nous avons soumis notre système à des inhibiteurs radicalaires (Schéma 50). Le galvinoxyl et le TEMPO ont tout deux inhibé la réaction de façon complète.⁴⁸



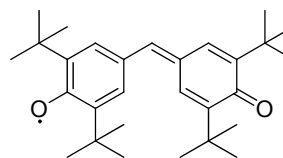
Entrée	Additif	Rendement % ^a
1	Sans additif	91
2	TEMPO	< 1
3	galvinoxyl	< 1

^a Rendement par GC/MS calculé avec un standard interne

Inhibiteurs de radicaux



TEMPO

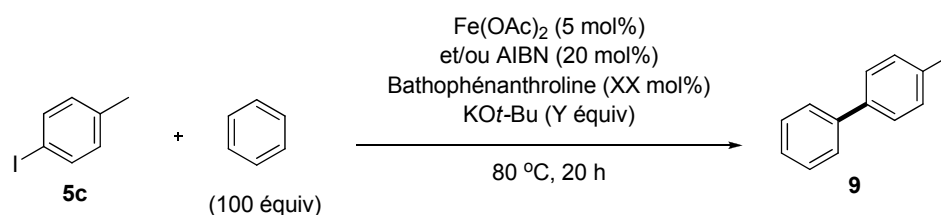


Galvinoxyl

Schéma 50. Effet des inhibiteurs de radicaux sur les rendements.

D'autres expériences corroborent la présence de radicaux dans cette transformation (Tableau 22). L'entrée 2 fait foi qu'à lui seul le *tert*-butoxide de potassium ne peut engendrer la réaction.⁵³ De façon intéressante, une version sans métal utilisant AIBN, de la transformation est possible entraînant toutefois une chute drastique du rendement (entrée 3).⁴⁸

Tableau 21. Arylation directe en présence de catalyseurs de fer et de AIBN.



Entrée	Catalyseur	Ligand	KOt-Bu	Rendement (%) ^a
1	Fe(OAc) ₂	10 mol%	2 équiv	91
2	Sans	10 mol%	2 équiv	0
3	AIBN	Sans	2 équiv	17
4	Fe(OAc) ₂ + AIBN	10 mol%	Sans	0

^a Rendement par GC/MS calculé avec un standard interne

Grâce aux résultats tirés des tableaux 21, 22 et des schémas 48, 49, nous croyons qu'un mécanisme plausible pourrait être analogue à ce qui a été rapporté dans des systèmes de *polymérisation radicalaire vivantes catalysée par des métaux* (metal-catalyzed living radical polymerization reaction) (Schéma 51).⁵⁴ Nous croyons que ce couplage direct radicalaire

⁵³ Yanagisawa, S.; Ueda, K.; Taniguchi, T.; Itami, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4673.

⁵⁴ (a) Matyjaszewski, K.; Xia, J. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2921. (b) Kamigaito, M.; Ando, T.; Sawamoto, M. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3689. (c) Xue, Z.; Linh, N. T. B.; Noh, S. K.; Lyoo, W. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6426.

catalysé au fer procède via une activation réversible du lien de l'halogénure d'aryle selon laquelle l'oxydation simple (transfert d'un seul électron) du centre métallique produit alors un adduit (**1**) comprenant une espèce radicalaire initiale et un intermédiaire métallique. Ce dernier est par la suite transformé en un produit biarylé via une addition radicalaire sur un cycle aromatique (possiblement précoordonné au fer) et suivie, ou de façon concertée, par une abstraction de l'halogène qui est coordonné au complexe de Fe(III). Ceci a pour effet de régénérer la forme active du catalyseur et de générer l'acide fort HI. Ce dernier est neutralisé subséquemment par la base KO*t*-Bu. Bien que nous ne puissions expliquer le rôle plus important que pourrait jouer KO*t*-Bu, nous observons la formation de HO*t*-Bu dans le milieu réactionnel.⁴⁸

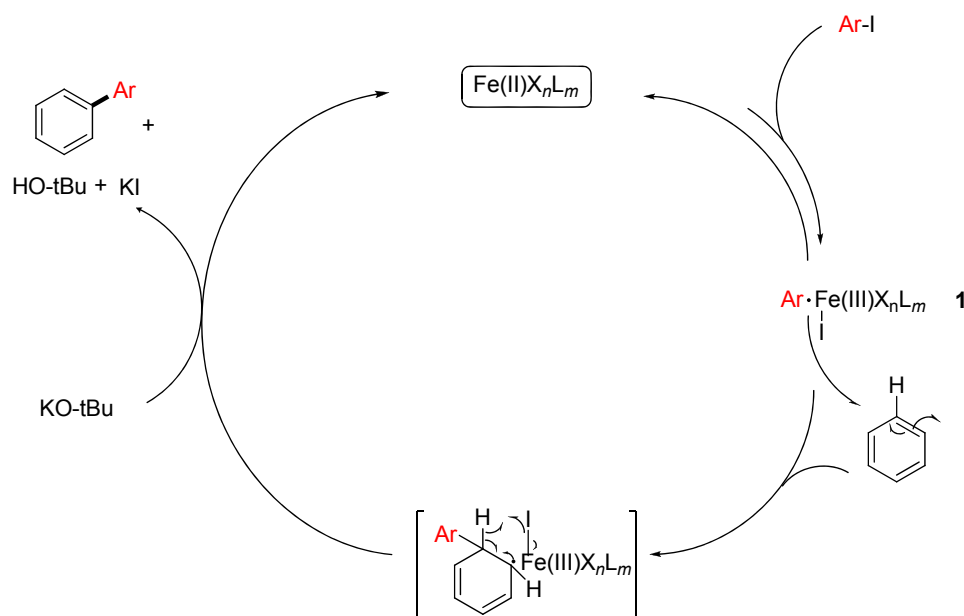


Schéma 51. Cycle catalytique proposé.

Comme dans les systèmes de polymérisation radicalaire vivants catalysés par des métaux, il est probable que la réaction repose, en fait, sur l'établissement d'un équilibre dynamique entre une concentration faible de radicaux en croissance (adduit métallique) et une

grande quantité d'espèces dormantes (benzène), lesquelles ne peuvent se propager ou s'auto-terminer. La résultante est que les réactions secondaires sont limitées et le processus d'arylation directe est efficace. Un tel mécanisme pourrait expliquer la plus grande réactivité des iodures d'aryle riches en électron, puisqu'ils peuvent stabiliser l'intermédiaire radicalaire amenant un effet- β positif.⁴⁹ Ceci pourrait expliquer la préférence pour la position en *ortho*-sur le toluène grâce à la formation d'un radical tertiaire stabilisé par hyperconjugaison. De plus, les rapports régioisomériques observés sont en accords avec l'arylation radicalaire sur le toluène.⁴⁹

Chapitre 4: Alkylation direct du benzène avec des iodoalkyles catalysé par le fer et le nickel (arylation directe sp^2 - sp^3).

4.1 Introduction

Tel que discuté tout au long de ce mémoire, l'arylation directe passant par le clivage C-H, est intéressante du point de vue écologique, économique et demeure une alternative émergente aux réactions de couplage croisé. La plupart des réactions de couplage direct emploient l'utilisation de métaux très dispendieux (Ru, Rh, Pd, Ir etc.).⁵⁵ Sachant le coût et les impacts environnementaux bénins relatifs encourus par l'utilisation du fer et du nickel, des efforts considérables ont été dirigés vers le développement de réactions catalytiques utilisant ces métaux. Ces réaction impliquent la formation de liens $C(sp^2)$ - $C(sp)$, $C(sp)$ - $C(sp)$, $C(sp)$ -N,^{56,57} $C(sp^3)$ - $C(sp^3)$,⁵⁸ et bien sûr $C(sp^2)$ - $C(sp^2)$.^{33,48} Cependant, à notre connaissance, aucun travail n'a été rapporté sur l'arylation directe des iodoalkyles catalysée par le fer ou le nickel.

⁵⁵ (a) Kakiuchi, F.; Kochi, T.; *Synthesis* **2008**, 3013. (b) Li, B.-J.; Yang, S.-D.; Shi, Z.-J. *Synlett* **2008**, 949. (c) Lewis, J. C.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1013. (d) Satoh, T.; Miura, M.; *Top. Organomet. Chem.* **2007**, *24*, 61. (e) Ackermann, L. *Top. Organomet. Chem.* **2007**, *24*, 35. (f) Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174.

⁵⁶ Iron Catalysis in Organic Synthesis (Ed.: B. Plietker), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.

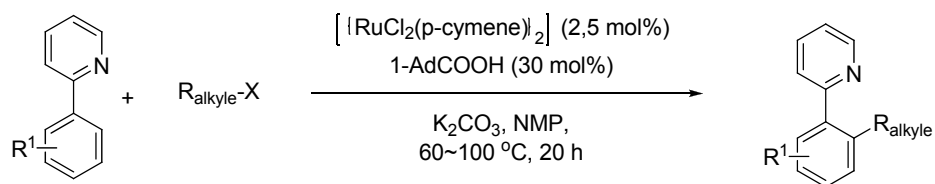
⁵⁷ (a) Czaplik, W. M.; Mayer, M.; Wangelin, A. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 607. (b) Yoshikai, N.; Matsumoto, A.; Norinder, J.; Nakamura, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2925. (c) Cahiez, G.; Foulgoc, L.; Moyeux, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2969. (d) Li, Y.-Z.; Li, B.-J.; Lu, X.-Y.; Lin, S.; Zhang, Z.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3817.

⁵⁸ Zhang, S.-Y.; Tu, Y.-Q.; Fan, C.-A.; Zhang, F.-M.; Shi, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8761.

4.1.2 Alkylation directe dirigée de composés aromatiques catalysée par le ruthénium

En 2009, Ackermann a rapporté une réaction très intéressante concernant le développement d'une transformation permettant la combinaison efficace d'un halogénure d'alkyle primaire et secondaire avec des espèces arylées munies d'un groupement directeur.⁵⁹ Dans cet article, les auteurs utilisent des dérivés de la 2-phénylpyridine, de la *N*-phénylpyrazole et la ketimine comme groupement directeur afin de promouvoir le couplage direct (Schéma 52). Les rendements vont de moyens à excellents. Lorsqu'ils soumettent des chlorures d'alkyles aux conditions réactionnelles, ceux-ci sont beaucoup moins réactifs que les iodoalkyles ou les bromoalkyles. La nature du mécanisme demeure inconnue, néanmoins quelques expériences menées permettent d'affirmer que le chemin réactionnel n'est ni du type Friedel-Craft ni du type substitution nucléophile simple.

⁵⁹ Ackermann, L.; Novak, P.; Vicente, R.; Hofmann, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6045.





R _{alkyle} -X	R ¹	Rendement (%)
<i>n</i> Bu-Br	H	74
<i>n</i> Pent-Br	H	69
<i>n</i> Oct-Br	H	80
<i>n</i> Dec-Br	H	81
<i>n</i> Dodec-Br	H	78
<i>n</i> Tetradec-Br	H	80
<i>n</i> Hex-Br	4-Me	52
<i>n</i> Hex-Br	4-MeO	53
<i>n</i> Hex-I	H	61
<i>n</i> Hex-Cl	H	31
	H	51
	H	57

Schéma 52. Alkylation directe de dérivés de la pyridine catalysée par le ruthénium.

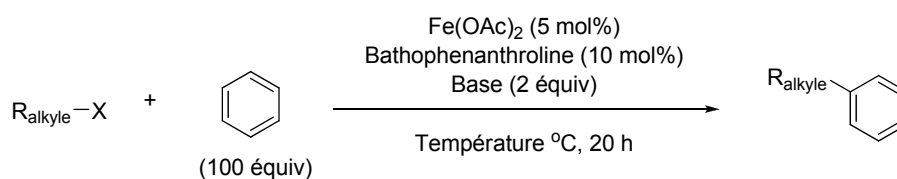
4.2 Résultats

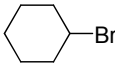
Lors de l'étude sur l'étendue de la précédente réaction, à savoir le couplage direct (Csp²-Csp²) catalysé par le fer, nous avons tenté de réaliser ce même type d'arylation directe, mais avec des iodoalkyles. Les résultats préliminaires sont très intéressants, néanmoins, un travail d'optimisation reste à être réalisé.

4.2.1 Alkylation directe non dirigée du benzène avec des iodoalkyles catalysée par le fer (arylation directe Csp^2 - Csp^3)

Nous avons réalisé quelques expériences, mais faute de temps, nous n'avons pu étudier cette réaction de façon approfondie. La transformation est quant à nous très encourageante car il s'agit à la fois d'une alkylation directe et du premier exemple d'une alkylation directe non dirigée catalysée par le fer (Tableau 22). Sachant la grande instabilité d'un radical primaire, cette réaction demeure un réel défi.

Tableau 22. Résultats choisis de l'alkylation directe du benzène catalysé par le fer.



Entrée	R-X	Base	Température ($^\circ\text{C}$)	Rendement (%) ^a
1	<i>n</i> hexyl-I	KHMDS	80	11
2	<i>n</i> hexyl-I	KHMDS	125	22
3	néopentyl-I	KHMDS	60	4
4	néopentyl-I	KHMDS	80	10
5	néopentyl-I	KOt-Bu	125	12
6		KOt-Bu	80	5

^a Rendement RMN ^1H calculé avec un standard interne

Au départ le KO t -Bu avait été utilisé, néanmoins notre choix s'est tourné vers l'utilisation d'une base considérée comme étant plus forte, donc moins nucléophile. Dans plusieurs essais, un produit provenant d'une substitution nucléophile de la base et de l'halogénure alkyle était formé et ce, en grande quantité. Une autre sous-réaction est bien sûr l'élimination de type 2 (E₂) qui peut survenir sur ce même halogénoalkyle. Cette réaction, beaucoup plus difficile à détecter (production de gaz) dépendamment des substrats soumis à l'étude, semble prédominante.

Donc un criblage exhaustif systématique des paramètres réactionnels nous permettrait d'amener cette réaction à un niveau supérieur en terme d'efficacité.

4.2.2 Alkylation directe non dirigée du benzène avec des iodoalkyles catalysée par le nickel (arylation directe Csp²-Csp³)

Le nickel reste toutefois un métal intéressant dans les transformations catalytiques. Dans un système similaire au précédant, sans n'avoir changé aucun paramètre la réaction fournit déjà 25% de rendement (Schéma 53).

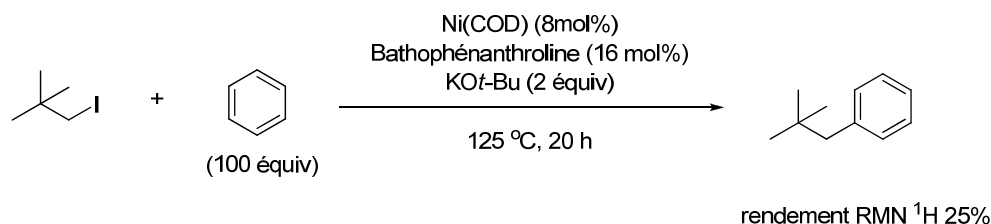


Schéma 53. Alkylation directe du benzène avec l'iodure de néopentyle catalysée par le nickel.

Ce résultat est surprenant et fascinant à la fois. Nous croyons que par une étude systématique du système, il serait facile d'optimiser et de façon plus importante comprendre

le mécanisme réactionnel. Il est pertinent de se demander si le mécanisme est différent de celui impliquant le fer.

Chapitre 5: Conclusion et ouverture

Ce mémoire traite de la synthèse de motif biarylé par une réaction d'arylation directe catalysée. Dans le premier chapitre, nous avons présenté un éventail de produits naturels et synthétiques possédant un noyau biphényle. De plus, nous avons énuméré diverses approches modernes employées dans la littérature afin de préparer des biaryles de façon directe catalytique avec des métaux de transitions.

Dans le second chapitre, nous avons présenté une nouvelle réaction permettant de coupler directement de façon dirigée, le plus désactivé des aromatiques, le benzène. À partir d'une méthode extrêmement simple, pouvant opérer à l'air ambiant, il est possible de préparer des motifs biarylés comportant un ester en position-2 permettant des fonctionnalisations ultérieures synthétiques faciles. L'étape clé de cette séquence a consisté en l'arylation directe du benzène catalysée par un complexe de palladium en présence d'une quantité sous-stoechiométrique d'un sel d'argent permettant une réaction propre et efficace. Ce résultat semble supporter l'hypothèse selon laquelle la réaction procède par l'activation d'une liaison C-H sp^2 dans un mécanisme concerté de métallation, déprotonation (CMD). Il reste à vérifier l'étendue de cette réaction et bien sûr d'étudier le mécanisme réactionnel.

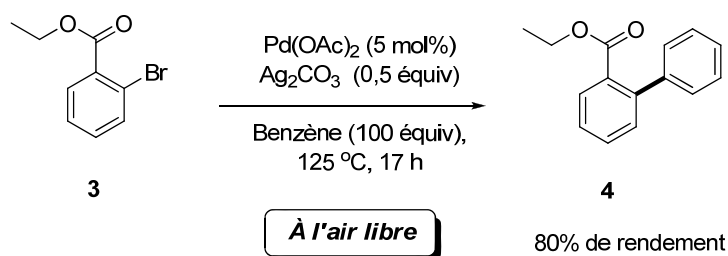


Schéma 54. Conditions réactionnelles optimales de l'arylation directe du benzène catalysée par le palladium.

Finalement, nous avons présenté le développement d'une nouvelle réaction d'arylation directe sur des halogénures d'aryles. Nous avons démontré que notre système est moins

dispendieux et plus vert que les autres systèmes catalytiques au fer connus dans la littérature. De plus, basé sur des faits expérimentaux, nous avons suggéré un tout nouveau mécanisme réactionnel, pour ce type de transformation.

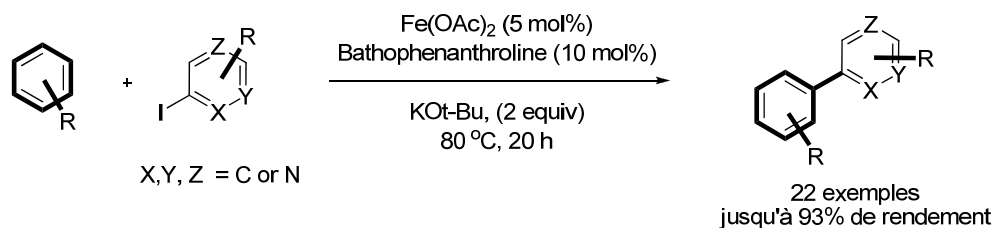


Schéma 55. Schéma réactionnel général de la réaction d'arylation directe catalysée par le fer.

Des résultats préliminaires d'alkylation directe intermoléculaire catalytique sont prometteurs et pourraient mener au développement d'une nouvelle réaction.

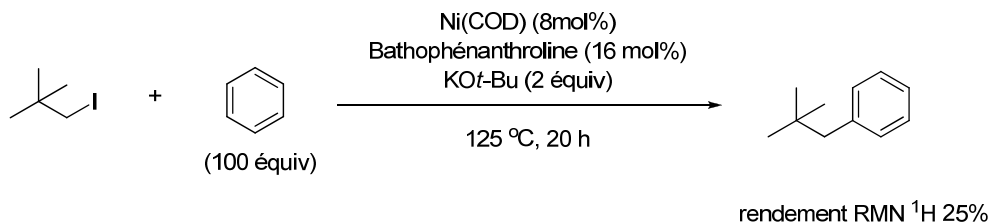


Schéma 56. Réaction prometteuse de l'alkylation directe du benzène avec l'iodure de néopentyle catalysée par le nickel.

De plus, il serait peut-être possible d'envisager une version énantioselective de l'arylation directe catalytique. En fait, à ma connaissance, il s'agirait du premier exemple de la littérature. Les connaissances de notre groupe de recherche dans ce domaine (réactions énantiosélectives) pourraient nous permettre de faire le développement de telles réactions.

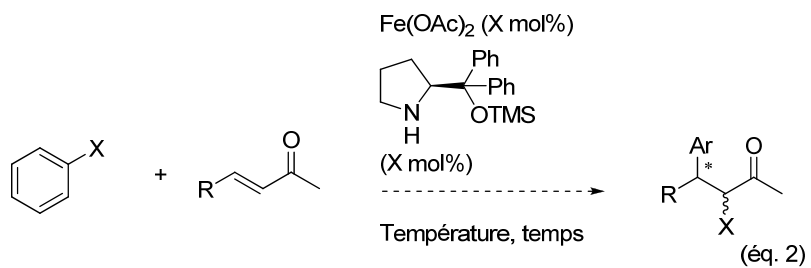
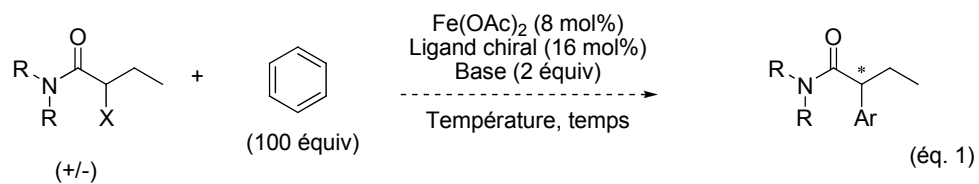


Schéma 57. Éventuelles possibilités d'arylations directes énantiosélectives (éq. 1) et addition énantiosélective de type Kharasch catalysées par le fer (éq. 2).

Chapitre 6: Partie expérimentale

6.1 General information

All reactions (unless specified) were run under an inert atmosphere (argon) with flame-dried glassware using standard techniques for manipulating air-sensitive compounds. Anhydrous solvents were obtained by filtration through drying columns (benzene) or by distillation over sodium and calcium hydride (*p*-xylene, pyridine).

Flash column chromatography was performed using 230-400 mesh silica with the indicated solvent system according to standard techniques. Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on pre-coated, glass-backed silica gel plates. Visualization of the developed chromatogram was performed by UV absorbance (254 nm) and/or aqueous potassium permanganate.

Nuclear magnetic resonance spectra were recorded either on 300 MHz or 400 MHz spectrometers. Chemical shifts for ^1H NMR spectra are recorded in parts per million from tetramethylsilane with the solvent resonance as the internal standard (chloroform, $\delta = 7.27$ ppm). Data were reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet and br = broad), coupling constant in Hz and integration. Chemical shifts for ^{13}C NMR spectra were recorded in parts per million from tetramethylsilane using the central peak of deuteriochloroform (77.36 ppm) as the internal standard. Preparative High Performance Liquid Chromatography was performed using reverse phase elution on a system equipped with simultaneous diode array UV detection. Data are reported as follows: (column type, eluent, flow rate: retention time (t_r)). Low resolution mass spectra were performed either on a GC/MS Agilent 6890 Series GC system equipped with an Agilent 5973 Network-G2578A Standard Turbo EI MSD and/or on an Agilent 1100 Series LC/MSD system equipped with an APCI mass detector with simultaneous diode array UV detection.

Reagents: Commercial reagents were used as supplied or purified by standard techniques where necessary.

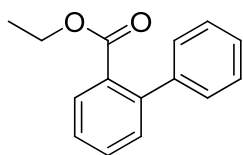
6.2 Experimental Procedures and Characterization Data

6.2.1 General procedure for the synthesis of biaryl product (4).

To a flame dried microwave vial equipped with a stir bar was added Pd(OAc)₂ (0.025 mmol, 5 mol%), and crushed dry Ag₂CO₃ (0.25 mmol, 0.5 equiv) in a dry-box under an argon atmosphere. The vial was then brought outside of the dry-box, where it was purged with ambient air for 30 minutes and sealed with a septum. To a separate flame-dried vial was added ethyl 2-bromobenzoate (**3**) (0.5 mmol, 1 equiv). **3** was dissolved in benzene (12.5 mmol, 25 equiv) and added to the reaction vessel via a syringe. The vial and syringe were then rinsed with the arene (3 x 12.5 mmol, 25 equiv), bringing the total amount of arene added to 100 equiv. The reaction was stirred vigorously at 125 °C for 17 h. Following cooling, 2 mL of CH₂Cl₂/hexanes (1:1) was added, and the solution was filtered through a silica pad. The pad was then rinsed with 15 mL of CH₂Cl₂/hexanes (1:1). The combined solution was concentrated and the crude mixture was purified via column chromatography to afford the biphenyl products **4**.

Compound details

All the products are known and the CAS numbers are provided.

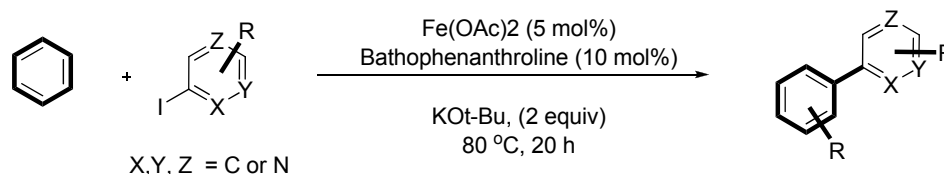


ethyl biphenyl-2-carboxylate⁶⁰ [19926-49-9] (4)

⁶⁰ Hajipour, A. R.; Mallakpour, S. E.; Baltork, I. M.; Adibi, H. *Syn. Commun.*, **2001**, *31*, 1625.

The title compound **4** was prepared according to the general procedure described above using ethyl 4-iodobenzoate **3** and benzene. It was purified by column chromatography (9:1 hexanes/Et₂O) (white oil) (60.2 mg, 80%). R_f = 0.34 (9:1 hexanes/Et₂O). The observed characterization data (¹H) is consistent with that previously reported.⁶⁰ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55-7.22 (m, 1H), 7.44-7.32 (m, 7H), 4.10 (q, J = 15.1 Hz, 2H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.7, 143.2, 142.4, 132.2, 131.9, 131.4, 130.5, 129.2, 128.8, 127.97, 127.96, 61.2, 14.0; LRMS Calcd for C₁₅H₁₄O₂ M⁺: 226.1. Found: 226.

6.2.2 General procedure for the synthesis of biaryl product (7-32).



To a flame dried microwave vial equipped with a stir bar was added Fe(OAc)₂ (0.025 mmol, 5 mol%), bathophenanthroline (0.05 mmol, 10 mol%), and crushed dry KOt-Bu (1.0 mmol, 2 equiv) in a dry-box under an argon atmosphere. The vial was then sealed with a septum. To a separate flame dried vial was added the aryl iodide (0.5 mmol, 1 equiv). The vial was subsequently sealed with a septum and purged with argon. The iodide was dissolved in the corresponding dried arene (12.5 mmol, 25 equiv) and added to the reaction vessel via a syringe. The vial and syringe were then rinsed with the arene (3 x 12.5 mmol, 25 equiv), bringing the total amount of arene added to 100 equiv. The reaction was stirred vigorously at room temperature for 20 min and then at 80 °C for 20 h. Following cooling, 2 mL of CH₂Cl₂/hexanes (1:1) was added, and the solution was filtered through a silica pad. The pad was then rinsed with 15 mL of CH₂Cl₂/hexanes (1:1). The combined solution was concentrated and the crude mixture was purified via column chromatography to afford the biaryl products **3** / **5**.

Compound details

All the products are known compounds and the CAS numbers are provided.



The title compound **7** was prepared according to the general procedure described above using iodobenzene **5a** and benzene. It was purified by column chromatography (100% hexanes) (white solid) (75 mg, 89%). R_f = 0.37 (100% hexanes). The observed characterization data (^1H) is consistent with that previously reported.^{61,62} ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.64-7.50 (m, 4H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 7.43-7.34 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 141.1, 128.7, 126.9, 126.7; LRMS Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}$ M^+ : 154.08. Found: 154.



The title compound **8** was prepared according to the general procedure described above using 1-iodonaphthalene **5b** and benzene. It was purified by preparative HPLC (ZORBAX Eclipse XDB-C18, 50:50 MeOH:H₂O over 20 min at 20 mL/min, go to 90:10 MeOH:H₂O over 4 min at 30 mL/min rt = 26.50 min) (colourless oil) (61.7 mg, 60%). R_f = 0.31 (100% hexanes). The observed characterization data (^1H) is consistent with that previously reported.^{63,64,65} ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 7.93 (d, J =

⁶¹ Lafrance, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496.

⁶² Proch, S.; Kempe, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3135; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3196.

⁶³ Kuriyama, M.; Shimazawa, R.; Shirai, R. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9393.

⁶⁴ Stevens, P. D.; Fan, J.; Gardimalla, H. M. R.; Yen, M.; Gao, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2085.

⁶⁵ Spivey, A. C.; Tseng, C.-C.; Hannah, J. P.; Gripton, C. J. G.; de Fraine, P.; Parr, N. J.; Scicinski, J. *J. Chem. Commun.* **2007**, 2926.

8.2 Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 6H), 7.53-7.45 (m, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 141.7, 141.2, 134.7, 132.5, 131.0, 129.2, 128.6, 128.1, 127.8, 127.0, 126.7, 126.3; LRMS Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}$ M^+ : 204.08. Found: 204.



The title compound **9** was prepared according to the general procedure described above using 4-iodotoluene **5c** and benzene. It was purified by column chromatography (100% hexanes) (white solid) (75.3 mg, 86%). R_f = 0.45 (100% hexanes). The observed characterization data (^1H) is consistent with that previously reported.^{51,63,66,67} ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz 2H), 7.51 (t, J = 7.9, 2H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 141.5, 138.7, 137.3, 129.8, 129.1, 127.3, 21.3; LRMS Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}$ M^+ : 168.09. Found: 168.



The title compound **10** was prepared according to the general procedure described above using 2-iodotoluene **5e** with and benzene. It was purified by preparative HPLC (ZORBAX Eclipse XDB-C18, 50:50 MeOH: H_2O over 20 min at 20 mL/min, go to 90:10 MeOH: H_2O over 4 min at 30 mL/min rt = 25.60 min) (colorless oil) (69.8 mg, 80%). R_f = 0.41 (100% hexanes). The observed characterization data (^1H) is consistent with that previously reported.^{62,63,65} ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.39-7.30 (m, 3H), 7.22-7.27 (m, 4H), 2.29 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 142.32, 142.26, 135.7, 130.7, 130.1, 129.6, 128.5, 127.6, 127.2, 126.1, 20.1; LRMS Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}$ M^+ : 168.09. Found: 168.

⁶⁶ Ueura, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2229.

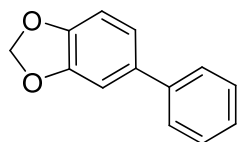


The title compound **11** was prepared according to the general procedure described above using 4-iodoanisole **5f** and benzene. It was purified by column chromatography (100% hexanes) (white solid) (89.2 mg, 93%). $R_f = 0.14$ (100% hexanes). The observed characterization data (^1H) is consistent with that previously reported.^{62,63,65,66} ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (t, $J = 7.6$ Hz, 4H), 7.48 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.36 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.6, 141.2, 134.1, 129.1, 128.5, 127.1, 127.0, 114.5, 55.7; LRMS Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}$ M^+ : 184.09. Found: 184.



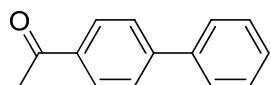
The title compound **12** was prepared according to the general procedure described above using 3-iodoanisole **5g** and benzene. It was purified by column chromatography (100% hexanes) (colorless oil) (83.8 mg, 88%). $R_f = 0.14$ (100% hexanes). The observed characterization data (^1H) is consistent with that previously reported.^{60,65} ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 2H), 6.94 (dd, $J = 8.2, 2.5$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 160.2, 143.1, 141.4, 130.0, 129.0, 127.7, 127.5, 120.0, 113.2, 113.8, 55.6; LRMS Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}$ M^+ : 184.09. Found: 184

⁶⁷ Zhang, L.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12250.



1-Phenyl-3,4-methylenedioxybenzene⁶⁸ [33954-03-9] (**18**)

The title compound **18** was prepared according to the general procedure described above using 1-iodo-3,4-methylenedioxybenzene **12f** and benzene. It was purified by column chromatography (9:1 hexanes:Et₂O) (cream colored solid) (74.8 mg, 72%). R_f = 0.15 (100% hexanes). The observed characterization data (¹H) is consistent with that previously reported.⁶⁸ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.10 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 148.9, 148.0, 141.8, 136.5, 129.7, 127.79, 127.76, 121.5, 109.5, 108.6, 102.0; LRMS Calcd for C₁₃H₁₀O₂ M⁺: 198.07. Found: 198.



4-Acetyl-biphenyl⁶⁹ [92-91-1] (**19**)

The title compound **19** was prepared according to the general procedure described above using 4'-iodoacetophenone **12g** and benzene. It was purified by column chromatography (100% hexanes to 80:20 hexanes/Et₂O) (cream colored solid) (64.5 mg, 69%). R_f = 0.32 (4:1 hexanes/Et₂O). The observed characterization data (¹H) is consistent with that previously reported.⁶⁹ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.51-7.40 (m, 3H), 2.65 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 197.9, 146.3, 140.3, 136.2, 129.3, 129.2, 128.5, 127.6, 127.5, 27.0; LRMS Calcd for C₁₄H₁₂O M⁺: 196.07. Found: 196.

⁶⁸ So, C. M.; Lee, Lau, H. W.; C. P.; Kwong, F. Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 371.

⁶⁹ Hajipour, A. R.; Mallakpour, S. E.; Baltork, I. M.; Adibi, H. *Syn. Commun.*, **2001**, *31*, 1625.



The title compound **20** was prepared according to the general procedure described above using ethyl 4-iodobenzoate **12h** and benzene. It was purified by column chromatography (9:1 hexanes/Et₂O) (yellow solid) (47.6 mg, 40%). R_f = 0.34 (9:1 hexanes/Et₂O). The observed characterization data (¹H) is consistent with that previously reported.^{70,71,72} ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.72-7.60 (m, 4H), 7.48 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 7.6 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.1, 146.1, 140.5, 130.4, 129.5, 129.2, 128.4, 127.6, 127.3, 61.3, 14.7; LRMS Calcd for C₁₅H₁₄O₂ M⁺: 226.1. Found: 226.



The title compound **21** was prepared according to the general procedure described above using 1-fluoro-4-iodobenzene **12i** and benzene. It was purified by column chromatography (100% hexanes) (white solid) (81.8 mg, 86%). R_f = 0.42 (100% hexanes). The observed characterization data (¹H) is consistent with that previously reported.⁷³ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.63-7.56 (m, 4H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.18 (t, J = 8.8 Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.4, 161.1, 140.6, 137.7, 137.6, 129.1 (t, J = 8.0 Hz), 127.4 (d, J = 18.8 Hz), 115.9 (d, J = 22.2 Hz). LRMS Calcd for C₁₂H₉F M⁺: 172.1. Found: 172.

⁷⁰ Ueura, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2229.

⁷¹ Zhang, L.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12250.

⁷² Inamoto, K.; Kuroda, J.; Hiroya, K.; Noda, Y.; Watanabe, M.; Sakamoto, T. *Organometallics* **2006**, 25, 3095.

⁷³ Lemo, J.; Heuze, K.; Astruc, D. *Org. Lett.*, **2005**, 7, 2253.

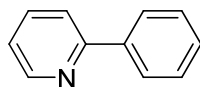


The title compound **22** was prepared according to the general procedure described above using 3,4-dichloriodobenzene **12j** and benzene. It was purified by column chromatography (100% Hexanes), (white solid) (59.6 mg, 53%). R_f = 0.53 (100% hexanes). The observed characterization data (^1H) is consistent with that previously reported. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (s, 1H), 7.60-7.38 (m, 7H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 141.6, 139.1, 133.2, 131.7, 131.0, 129.32, 129.27, 128.4, 127.3, 126.7; LRMS Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{Cl}_2$ M^+ : 223.1. Found: 223.



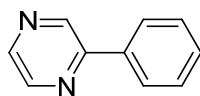
The title compound **23** was prepared according to the general procedure described above using 3-iodopyridine **12k** and benzene. It was purified by column chromatography (4:1 DCM/ Et_2O) (yellow oil) (68.8 mg, 85%). R_f = 0.20 (9:1 DCM/ Et_2O). The observed characterization data (^1H) is consistent with that previously reported.^{62,65,74} ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.87 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.44-7.33 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 148.8, 148.7, 138.1, 136.9, 134.7, 129.4, 128.4, 127.5, 123.9; LRMS Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}$ M^+ : 155.07. Found: 155.

⁷⁴ Núñez, A.; Sánchez, A.; Burgos, C.; A-Builla, J. *Tetrahedron* **2004**, 60, 6217



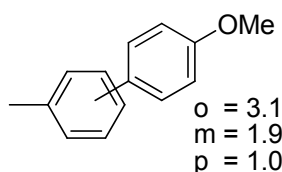
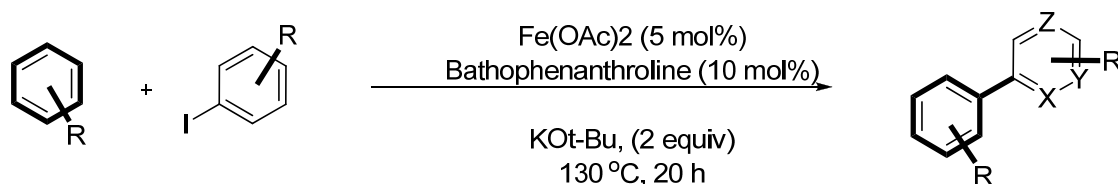
2-Phenylpyridine^{70, 74} [1008-89-5] (24)

The title compound **24** was prepared according to the general procedure described above using 2-iodopyridine **12i** and benzene. It was purified by column chromatography (80:20 DCM/Et₂O) (colorless oil) (75.4 mg, 85%). R_f = 0.50 (9:1 DCM/Et₂O). The observed characterization data (¹H) is consistent with that previously reported.^{69,73} ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (td, J = 4.9, 1.5 Hz 1H), 8.02 (dd, J = 7.2, 1.5 Hz 2H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 3H), 7.26-7.20 (m, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 158.3, 150.6, 140.3, 137.6, 129.9, 129.7, 127.8, 123.0, 121.5; LRMS Calcd for C₁₁H₉N M⁺: 155.07. Found: 155.



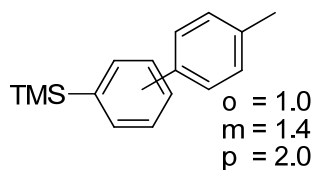
2-Phenylpyrazine [29460-97-7] (25)

The title compound **25** was prepared according to the general procedure described above using iodopyrazine **12m** and benzene. It was purified by column chromatography (4:1 DCM/Et₂O) (cream solid) (59.0 mg, 79%). R_f = 0.34 (9:1 DCM/Et₂O). The observed characterization data (¹H) is consistent with that previously reported. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.05 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.04-8.01 (m, 2H), 7.56-7.45 (m, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 153.2, 144.5, 143.3, 142.6, 136.7, 130.3, 129.4, 127.3; LRMS Calcd for C₁₀H₈N₂ M⁺: 156.07. Found: 156 (M⁺).



Mixture of 4'-methoxy-2-methylbiphenyl, 4'-methoxy-3-

methylobiphenyl, 4'-methoxy-2-methylbiphenyl (27) The title compound **27** was prepared according to the general procedure described above using 4-iodoanisole and toluene. It was purified by column chromatography (5% ethyl ether/hexanes) (colorless oil) (mg, 50%). $R_f = 0.40$ (5% ethyl ether/hexanes). HRMS Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}$ M^+ : 198.10392. Found: 198.10394 (M^+).



Mixture of Trimethyl(4'-methylbiphenyl-4-yl)silane,

Trimethyl(4'-methylbiphenyl-3-yl)silane, Trimethyl(4'-methylbiphenyl-2-yl)silane (28)

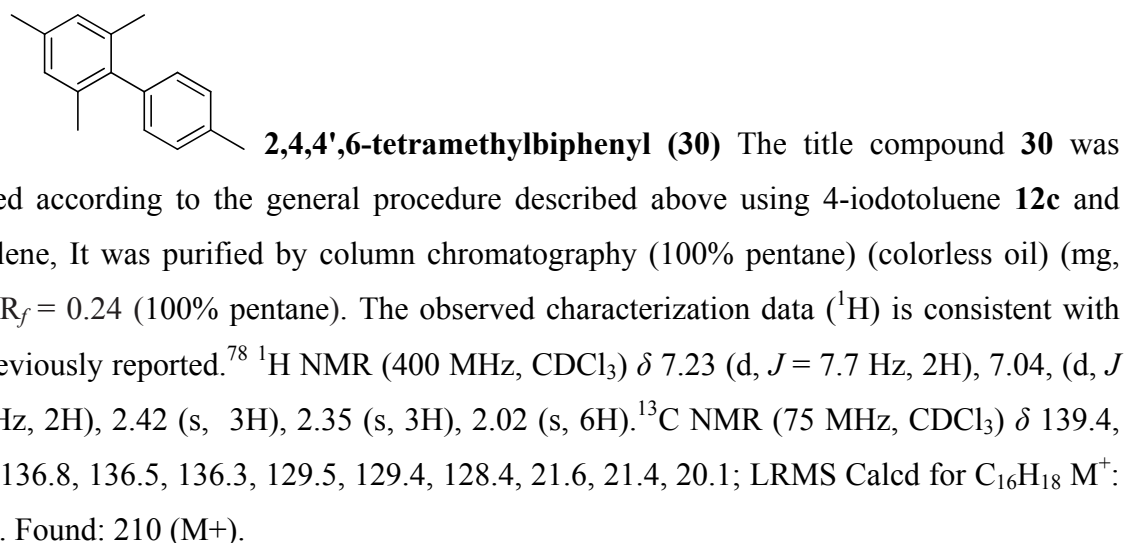
The title compound **28** was prepared according to the general procedure described above using 4-iodotoluene **12c** and phenyltrimethylsilane. It was purified by column chromatography (100% hexanes) (colorless oil) (26.3 mg, 28%). $R_f = 0.20$ (100% hexanes). Trimethyl(4'-methylbiphenyl-4-yl)silane: trimethyl(4'-methylbiphenyl-3-yl)silane: trimethyl(4'-methylbiphenyl-2-yl)silane = 2.0: 1.4: 1.0, The ratio of the regioisomers was determined by ^1H NMR.^{75,76} HRMS Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}$ M^+ : 240.13288. Found: 240.13299 (M^+).

⁷⁵ Kaufmann, D. *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 901. (*o*- and *p*- compounds)

⁷⁶ Ogawa, S.; Tajiri, Y.; Furukawa, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 3182. (*m*- compound)

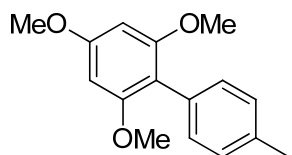


The title compound **29** was prepared according to the general procedure described above using 4-iodotoluene **12c** and *p*-xylene. It was purified by column chromatography (100% hexanes) (colorless oil) (76.3 mg, 81%). R_f = 0.48 (100% hexanes). The observed characterization data (^1H) is consistent with that previously reported.⁷⁷ ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (s, 4H), 7.18, (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 142.0, 139.5, 136.6, 135.5, 132.6, 131.0, 130.6, 129.1, 128.1, 127.8, 126.7 21.5, 21.3, 20.4; LRMS Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}$ M^+ : 196.13. Found: 196 (M^+).

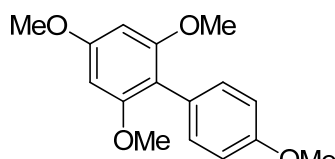


⁷⁷ Warner, K. F.; Bachrach, A.; Rehman, A.-u; Schnatter, W. F. K.; Mitra, A.; Shimanskas, C. *J. Chem. Research (S)*, **1998**, 814.

⁷⁸ Limmert, M. E.; Roy, A. H; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9364.



2,4,6-trimethoxy-4'-methylbiphenyl (31) The title compound **31** was prepared according to the general procedure described above using 4-iodotoluene **12c** and 1,3,5-trimethoxybenzene. It was purified by column chromatography (10% ethyl ether/hexanes) (colorless oil) (mg, 54%). $R_f = 0.38$ (10% ethyl ether/hexanes). The observed characterization data (^1H) was consistent with that previously reported.⁷⁹ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (m, 4H), 6.24, (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 2.39 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 160.8, 158.7, 136.4, 131.35, 131.29, 112.7, 91.2, 56.2, 55.7, 21.7.; LRMS Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3$ M^+ : 258.13. Found: 258 (M^+).

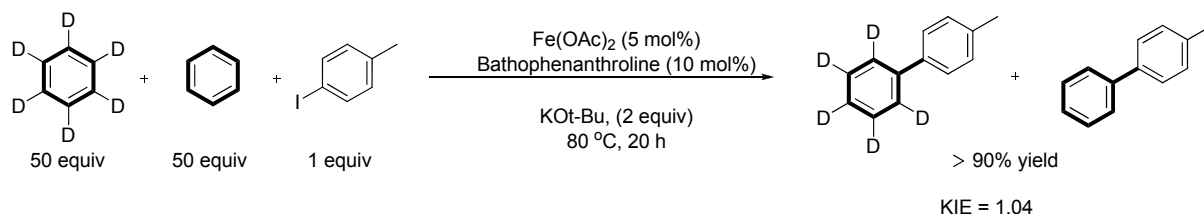


2,4,4',6-tetramethoxybiphenyl (32) The title compound **32** was prepared according to the general procedure described above using 4-iodoanisole (**12f**) and 1,3,5-trimethoxybenzene. It was purified by column chromatography (10% ethyl ether/hexanes) (colorless oil) (mg, 54%). $R_f = 0.28$ (10% ethyl ether/hexanes). The observed characterization data (^1H) is consistent with that previously reported.⁸⁰ ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.26, (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.24 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (s, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 160.6, 158.7, 132.5, 126.5, 113.6, 112.3, 91.2, 56.2, 55.7, 55.4. LRMS Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4$ M^+ : 274.12. Found: 274 (M^+).

⁷⁹ Ban, I.; Sudo, T.; Taniguchi, T.; Itami, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3607.

⁸⁰ Becht, J.-M.; Catala, C.; Le Drian, C.; Wagner, A. *Org. Lett.*, **2007**, *7*, 1781.

6.2.3 Kinetic Isotope Experiments⁸¹



KIE study using benzene as the reagent. The reaction was performed with a modification of the general procedure using a 1:1 mixture of benzene and benzene-*d*⁶ (50 mmol each). The crude mixture was purified via column chromatography to afford the biphenyl product as per **3c**. The kinetic isotope was determined through integration of the proton at the C2 position of the benzene ring and the d1 of the ¹H NMR pulse sequence was set at 10 s to ensure maximum relaxation.⁸² The protons of the C2 of the tolyl ring were chosen as calibration.

6.2.4 Radical Experiments

Investigation of radical scavenger effect. The experiment was performed as per the general procedure using 4-iodotoluene (1 mmol) and 2, 2, 6, 6-tetramethyl-1-piperidinyloxy (free radical, TEMPO, 1 mmol) or 2,6-Di-tert-butyl- α -(3,5-di-tert-butyl-4-oxo-2,5-cyclohexadien-1-ylidene)-p-tolyloxy (free radical, galvinoxyl, 1 mmol) and benzene (100 mmol). These reagents completely inhibited the reaction, and we therefore considered that there was radical species participated in the reaction.

⁸¹ For similar study see: Campeau, L. C.; Rousseaux, S.; Fagnou, K., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18020-18021.

⁸² KIE determined as follows: 1.02/0.98 = 1.04.

6.2.5 Investigation on the role of the iron

The experiment was performed as per the general procedure using 4-iodotoluene (1 mmol) and AIBN (0.2 mmol) and benzene (100 mmol). The yield was affected by having AIBN in place of the iron-catalyst. We therefore considered that the iron in conjunction with the ligand are playing the important role of helping the radical initiation in the reaction as well as creating an adduct which cannot by itself auto-propagate or auto-terminate.

